

SÉRIE A, N° 1131

N° D'ORDRE

1988

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

MIETTE NATTAN-LARRIER

1^{re} THÈSE. — RELATIONS ENTRE L'IMBIBITION ET LA CHRONAXIE DU MUSCLE STRIÉ

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le

2 JUN 1928

1928 devant la Commission d'Examens.

MM. L. LAPICQUE . . . *Président.*

MAUGUIN } *Examineurs.*

COMBES. }

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1928

SÉRIE A, N° 1131

N° D'ORDRE

1988

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

MIETTE NATTAN-LARRIER

1^{re} THÈSE. — RELATIONS ENTRE L'IMBIBITION ET LA CHRONAXIE DU MUSCLE STRIÉ.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le

1928 devant la Commission d'Examens.

MM. L. LAPICQUE . . . *Président.*

MAUGUIN } *Examineurs.*
COMBES }

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1928

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Doyens honoraires. P. APPELL, M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires.
 P. PUISEUX.
 V. BOUSSINESQ.
 A. JOANNIS.
 H. LE CHATELIER.
 H. LEBESGUE.
 A. FERNBACH.
 A. LE DUC.

EMILE PICARD. Analyse supérieure et algèbre supérieure.
 G. KOENIGS Mécanique physique et expérimentale.
 E. GOURSAT Calcul différentiel et calcul intégral.
 P. JANET. Electrotechnique générale.
 F. WALLERANT Minéralogie.
 H. ANDOYER Astronomie.
 P. PAINLEVE Mécanique analytique et mécanique céleste.
 GABRIEL BERTRAND. Chimie biologique.
 Mme P. CURIE Physique générale et radioactivité.
 M. CAULLERY Zoologie (Evolution des êtres organisés).
 G. URBAIN Chimie minérale.
 EMILE BOREL Calcul des probabilités et Physique mathém.
 L. MARCHIS Aviation.
 JEAN PERRIN Chimie physique.
 RÉMY PERRIER Zoologie (Enseignement P. C. N.).
 H. ABRAHAM Physique.
 M. MOLLIARD Physiologie végétale.
 E. CARTAN Géométrie supérieure.
 L. LAPICQUE Physiologie générale.
 E. VESSIOT Théorie des fonctions et théorie des trans-
 formations.

Professeurs
 A. COTTON Physique générale.
 J. DRACH Application de l'analyse à la géométrie.
 CHARLES FABRY Physique.
 CHARLES PÉREZ Zoologie.
 LÉON BERTRAND Géologie appliquée et géologie régionale.
 R. LESPIEAU Théories chimiques.
 E. RAHAUD Biologie expérimentale.
 P. PORTIER Physiologie comparée.
 É. BLAISE Chimie organique.
 P.-A. DANGEARD Botanique.
 PAUL MONTEL Mécanique rationnelle.
 P. WINTREBERT Anatomie et histologie comparées.
 O. DUBOSCQ Biologie maritime.
 G. JULIA Mathématiques générales.
 A. JOB Chimie générale.
 A. MAILHE Etude des combustibles.
 L. LUTAUD Géographie physique.
 EUGÈNE BLOCH Physique théorique et physique céleste.
 HENRI VILLAT Mécanique des fluides et applications.
 CH. JACOB Géologie.
 N.... Chimie appliquée.



E. HÉROUARD Zoologie.
 E. PÉCHARD Chimie (Enst P. C. N.).
 V. AUGER Chimie analytique.
 M. GUICHARD Chimie minérale.
 A. GUILLET Physique.
 G. MAUGUIN Minéralogie.
 L. BLARINGHEM Botanique.
 A. MICHEL-LÉVY Pétrographie.
 A. DEREIMS Géologie.
 R. DONGIER Physique du globe.
 A. DENJOY Calcul différentiel et intégral.
 H. BÉNARD Physique (P. C. N.).

E. DARMOIS Physique.
 G. BRUHAT Physique.
 H. MOUTON Chimie physique.
 L. JOYEUD Paléontologie.
 M. JAVILLIER Chimie biologique.
 A. DUFOUR Physique (P. C. N.).
 F. PICARD Zoologie (Evolution des
 êtres organisés).
 ROBERT-LÉVY Zoologie.
 L. DUNOYER Optique appliquée.
 A. GUILLIERMOND Botanique (P. C. N.).
 A. DEBIERNE Radioactivité.

Secrétaire. DANIEL TOMBECK.

A MONSIEUR L. LAPICQUE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE A LA SORBONNE

A MADAME LAPICQUE

DIRECTEUR ADJOINT
DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE A L'ÉCOLE DES HAUTES-ÉTUDES

Témoignage de ma profonde reconnaissance.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553001_0028

Ce travail a été effectué 'au Laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne, sous la direction de M. et M^{me} LAPICQUE.

Je veux exprimer ici toute ma gratitude à M. LAPICQUE. Ceux qui suivent l'enseignement de ce maître éminent savent tout le prix de ses conseils et de son accueillante bienveillance.

Je remercie tout particulièrement M^{me} LAPICQUE qui m'a guidée toujours avec tant de sollicitude affectueuse, et qui, dans ce travail, m'a suivie et aidée de ses conseils éclairés. Je ne saurais assez dire combien son appui m'a été précieux.

Je voudrais encore ajouter que pendant ces années de Laboratoire, j'ai pu apprécier grandement l'atmosphère si cordiale qui règne parmi les travailleurs.

Que M. et M^{me} LAPICQUE soient persuadés que je garderai un excellent souvenir du temps que j'ai passé à faire ces recherches, et qu'ils me permettent de les assurer de ma respectueuse et profonde affection.

RELATIONS ENTRE L'IMBIBITION ET LA CHRONAXIE DU MUSCLE STRIÉ

CHAPITRE PREMIER

RELATIONS ENTRE LA PERMÉABILITÉ ET L'EXCITABILITÉ EN GÉNÉRAL

Le muscle, sous l'influence de certains facteurs qui peuvent être internes (commande nerveuse) ou extérieurs (choc, électricité, agents chimiques) est *excité* et se *contracte*. L'étude des conditions dans lesquelles cette contraction se produit et des phénomènes qui l'accompagnent a fait l'objet de nombreux travaux, mais est encore très incomplète.

Les conditions extérieures qui amènent le muscle à se contracter ou qui font varier son excitabilité provoquent-elles des changements dans son état physico-chimique?

On sait que le muscle, comme tous les tissus vivants, est formé de colloïdes, ou plus exactement de complexes colloïdaux (1). Les facteurs qui agissent sur l'excitabilité modifient-ils l'équilibre colloïdal du muscle? Inversement, les facteurs qui agissent sur son état physico-chimique agissent-ils sur l'excitabilité?

C'est cette relation que nous avons essayé de rechercher, en suivant en particulier la *perméabilité* du muscle par rapport à son excitabilité dans des conditions données. La perméabilité,

bien entendu, ne nous renseigne que partiellement et « de l'extérieur », sur l'état des colloïdes d'un tissu.

Nous verrons que la perméabilité musculaire a été comprise de façon diverse : on a souvent même considéré exclusivement une perméabilité de membrane, sans tenir compte de la cellule elle-même, mais, en fait, les variations de perméabilité correspondent à des variations dans l'état des colloïdes du tissu musculaire.

Depuis longtemps d'ailleurs, et se plaçant à des points de vue différents, des auteurs pensent que l'excitabilité et la perméabilité du muscle doivent être liés.

LOEB (2), en 1908, interprétant l'action des sels sur l'excitation, émettait l'hypothèse que ceux-ci agissaient peut-être en modifiant une des propriétés physiques de la combinaison iono-protéique : tension superficielle ou *perméabilité* des cellules.

HÖBER (3) admettait déjà en 1905, et ses théories ont servi de base à beaucoup de travaux, que les variations de perméabilité sont liées à l'activité cellulaire. En particulier sur le muscle, la perméabilité est, selon lui, liée à l'excitation et les substances qui font varier l'excitabilité du muscle doivent en modifier la perméabilité.

HÖBER étudie surtout l'action des sels. Il part des travaux de BIEDERMANN (4). Celui-ci avait montré, en 1880, qu'un point du muscle, mis en contact avec une solution de sel de K devient négatif par rapport aux autres points.

D'après HÖBER, tous les sels qui produisent cette négativité — qu'il appelle *courant de repos* — ou *courant de sel* — comparable à ce que nous appelons courant de lésion, paralysent le muscle tandis que ceux qui produisent un courant de sens inverse ou laissent le muscle indifférent, peuvent rendre l'excitabilité au muscle (Ca).

Et c'est ici qu'il fait intervenir la notion de perméabilité : d'après les théories d'OSTWALD, de BERNSTEIN et ses propres expériences, cette négativité entraîne certainement une *augmentation de perméabilité* de la membrane plasmique et, par suite, l'inexcitabilité provient du « ramollissement » de la membrane colloïdale par imbibition.

« On peut admettre que le *courant d'action normal* produit

par l'excitation a la même influence sur la perméabilité, entraînant aussi une modification des colloïdes musculaires. »

Ainsi, il y aurait liaison entre l'excitation et la perméabilité. Seulement, cette théorie, HÖBER ne l'appuie pas sur des faits : il ne prouve pas cet accroissement de perméabilité consécutif à la négativité, il ne fait que le supposer.

Et WÄELKEL (5), en 1921, montre qu'il n'y aurait pas liaison entre le courant de repos et l'excitabilité : il trouve notamment que les narcotiques causent une négativité, au point d'application, qu'il y ait augmentation ou diminution d'excitabilité.

LILLIE (6), en 1909, reprenant les vues théoriques d'HÖBER, essaie de donner la preuve de cette augmentation de perméabilité. Il part de ce postulat : « L'excitation est la conséquence d'une augmentation temporaire, et facilement réversible, de la perméabilité des couches externes ou des membranes cellulaires. » Il note que les conditions qui augmentent la perméabilité ont, en général, un effet *excitant* (chaleur, action mécanique, électricité).

Son travail porte sur l'excitabilité et la perméabilité des larves d'Arénicola. Les solutions sont dites excitantes lorsque, substituées à l'eau de mer, elles provoquent des contractions musculaires des larves. Les variations de perméabilité sont suivies au moyen des pigments jaunes que contiennent ces Arénicola. Dans certains cas, la solution ambiante se colore en jaune, il y a départ de pigments. LILLIE conclut à une augmentation de perméabilité.

Il constate qu'en solution demi-moléculaire, le NaCl, le KCl et le BaCl² provoquent une contraction initiale et un départ de pigments. Ces effets sont annihilés par le CaCl² et le MgCl². Ces derniers sels ne provoquent pas de départ de pigments; ils ne pénètrent pas non plus dans les cellules, puisque les larves, après avoir cessé tout mouvement pendant vingt-quatre heures si on les a laissées dans un bain de CaCl², se contractent à nouveau si on les remet dans du KCl ou du NaCl.

Les solutions de non-électrolytes (glucose) suppriment ces mouvements et n'entraînent ni contraction initiale ni départ de pigments (7). Si l'on ajoute à ces solutions de glucose, des sels de K, de Na, les larves retrouvent leurs contractions. D'autre part, LILLIE (8) étudie l'excitabilité de ces larves plongées dans

les solutions d'anesthésique et trouve que, dans ce cas, il ne se produit ni contraction musculaire, ni perte de pigments.

S'appuyant sur la théorie d'HÖBER qui admet que les substances qui augmentent la perméabilité rendent la surface de la membrane négative, LILLIE conclut de ses expériences que « l'effet de l'excitation est le même que si la perméabilité de la membrane était augmentée soudain et d'une façon réversible ». (Cette augmentation de perméabilité permettrait la diffusion de CO_2 vers l'extérieur, ce qui justifierait le changement de signe de la membrane.)

Mais nous venons de voir que, d'après ses travaux, les larves seraient imperméables aux anesthésiques. Or on sait depuis les premiers travaux d'OVERTON que les cellules sont perméables aux substances solubles dans les graisses : s'il n'y a pas cette fois perte de pigments il y a cependant augmentation de perméabilité *du dehors au-dedans*. Sa théorie ne rend pas compte du phénomène.

CROZIER (9) dans des expériences datant de 1921 sur le *Chromodoris* note d'ailleurs que sous l'influence des anesthésiques on peut avoir augmentation ou diminution de la perte des pigments. Néanmoins, on a toujours une diminution de la perméabilité aux acides dans une solution d'anesthésiques.

Nous verrons plus loin que, d'après les travaux de L. LAPICQUE, la perméabilité à l'eau, c'est-à-dire l'imbibition, est au contraire plus grande sous l'influence des anesthésiques.

Ces expériences ne sont donc pas concluantes.

EMBDEN (10) dans des travaux récents (1924) se basant sur d'autres faits, a cherché à voir si l'excitation est liée à une augmentation de perméabilité; il constate qu'un muscle au repos dans du Ringer abandonne à celui-ci une certaine quantité d'acide phosphorique qui diminue et devient nulle au bout d'un certain temps. Si on provoque alors une contraction du muscle, l'acide phosphorique augmente dans le liquide extérieur, et cela d'autant plus que le muscle a été plus fortement excité. Si le muscle a été peu fatigué, la sortie d'acide cesse bientôt, elle persiste d'autant plus que la fatigue a été plus grande.

EMBDEN et ADLER en concluent que l'activité du muscle est liée à une augmentation soudaine de la perméabilité des membranes

qui sont peu perméables au repos. Cette augmentation de la perméabilité est un chaînon nécessaire dans la contraction. La fatigue tient à ce que cette perméabilité prolongée amène un changement d'état dans les membranes musculaires.

Ils arrivent donc à la même conclusion que HÖBER.

Cette augmentation de perméabilité qu'ils signalent doit être, d'après eux, liée à la formation d'acide phosphorique, celle-ci étant la cause initiale de cette augmentation de perméabilité.

La pénétration des ions vers l'intérieur du muscle serait d'autant plus grande que la sortie des ions PO_4 augmenterait. Les expériences de VOGEL, de ABDERHALDEN et GELLHORN montrent qu'il en est bien ainsi.

De même les expériences de MITCHELL et WILSON (11) sur le K et le Rb : ceux-ci constatent sur la grenouille que lorsque le muscle est fatigué, le potassium diffuse vers l'extérieur ; d'autre part, lorsqu'on remplace dans la solution extérieure où baigne le muscle le potassium par du Rubidium, le muscle en activité absorbe le Rubidium, et seulement lorsqu'il est en activité. (On le constate en analysant ultérieurement le muscle.)

Ainsi l'activité du muscle favorise la pénétration des ions.

Mais EMBDEN note que si on laisse un muscle « asphyxier dans du Ringer acide », on a également une augmentation d'excrétion d'acide phosphorique et une augmentation de la perméabilité.

D'autre part, « la rigidité précadavérique et la mort du muscle se manifestent par une très grande augmentation de la production d'acide phosphorique ». Enfin, la paralysie qui se produit lorsqu'on met un muscle dans une solution isotonique de sucre de canne est liée également à une augmentation de la sortie d'acide, qui est d'autant plus forte que l'excitabilité s'affaiblit.

Dans ces derniers cas, l'augmentation de l'excrétion acide et de la perméabilité n'est donc pas conditionnée par l'excitation.

EMBDEN, après avoir exprimé la relation que nous avons citée plus haut, dit d'ailleurs : « De tout ceci, il résulte que les variations de la perméabilité des membranes de la fibre musculaire ne sont en aucune façon provoquées par les différents états d'activité du muscle. Il y a apparemment des facteurs très différents qui agissent sur la perméabilité. »

Le problème ne se trouve donc pas encore résolu. On a cherché d'autres preuves de l'augmentation de perméabilité pendant l'activité.

Une augmentation de perméabilité impliquerait naturellement une diminution de résistance du tissu. Si la variation négative est due à un accroissement de perméabilité, la conductibilité doit être plus grande pendant la contraction.

MACCLENDON (12) en 1911 a mesuré la conductibilité du muscle pendant le travail; la période de contraction étant trop courte pour des mesures, il mettait les muscles (cuisses de grenouille) en contraction tétanique. Il a trouvé une *augmentation de conductivité pendant la contraction*; il en conclut à une augmentation de perméabilité aux anions (selon lui, le muscle serait déjà perméable aux cations, à l'état de repos).

Ce serait un résultat important.

Mais DE CARO (13) dans des expériences de 1925 sur le diaphragme de chat trouve, lui, *une augmentation de résistance* pendant l'excitation tétanisante, cette augmentation pouvant atteindre 6 à 7 % de la résistance initiale, et passant par un maximum. Il la constate toujours, pourvu que le diaphragme soit maintenu dans de bonnes conditions de chaleur (si l'on chauffe au-dessus de 43°, il ne se produit plus rien).

Ce n'est donc pas par l'étude de la résistance électrique que l'on arrive à prouver que la perméabilité musculaire augmente pendant l'activité.

Ainsi tous les auteurs que nous venons de citer pensent toujours établir ce rapport entre l'excitabilité et la perméabilité, mais en fait rien de solide ne se trouve prouvé. Dès qu'on serre le problème, la relation se dérobe.

Partant de considérations théoriques, L. LAPICQUE a été amené, en 1914, à considérer d'un point de vue différent le rapport qu'il peut y avoir entre la perméabilité et l'excitabilité.

Dans une série d'expériences faites avec M^{me} LAPICQUE et LEGENDRE, il avait constaté que divers agents qui augmentent l'excitabilité du *nerf*, le froid, les oxalates (14), les anesthésiques (15) provoquent un gonflement de la myéline, directement observable au microscope. Inversement, tous les poisons qui provoquent un gonflement visible rendent le *nerf* plus rapide.

Enfin, le curare, par exemple, qui n'agit pas sur l'excitabilité nerveuse, ne provoque pas de modification morphologique du nerf.

Ainsi le *gonflement* du nerf semblait en rapport avec son *excitabilité*.

L. LAPICQUE suivait l'excitabilité par la mesure de la *chronaxie*.

Nous ne reviendrons pas sur le principe de la mesure de la chronaxie, exposée avec détails dans le traité récent de L. LAPICQUE (18).

On sait que cette méthode prend pour mesure de l'excitabilité le *temps de passage* du courant pour une intensité double de la *rhéobase*, c'est-à-dire du seuil d'excitation pour un temps infini.

Lorsque le nerf subit un gonflement, L. et M. LAPICQUE ont constaté que sa *chronaxie* diminuait. Cela pouvait d'ailleurs se comprendre d'après le schéma purement théorique que L. LAPICQUE avait donné de l'excitabilité (17).

Dans tous les modèles que L. LAPICQUE (18) a imaginés pour rendre compte des processus d'excitabilité (condensateur à fuite, balance hydraulique) entre en jeu « un facteur *perméabilité* qui intervient comme diviseur de l'effet du courant et comme facteur du temps, c'est-à-dire que si la perméabilité augmente, pour avoir toujours le même effet, il faut accroître le courant (élévation de la rhéobase), mais l'effet est atteint plus vite (diminution de la chronaxie) ».

Pour faire la comparaison entre l'excitabilité et la perméabilité ainsi comprise sur le muscle, M. et M^{me} LAPICQUE se sont servi en 1914 de poisons (19) dont ils connaissaient l'action sur la chronaxie, et ont étudié leur action sur l'*imbibition*. Ils plongeaient des gastrocnémiens de grenouille dans du Ringer auquel ils ajoutaient le poison en solution.

Ils ont constaté que :

Le *curare* qui augmente la chronaxie du muscle (20) diminue son imbibition (par rapport à l'imbibition dans du RINGER pur).

La *physostigmine* qui diminue la chronaxie du muscle augmente son imbibition.

La *vératrine* qui diminue aussi la chronaxie (21) favorise l'imbibition.

Ainsi, il y a *liaison* entre la *chronaxie* et l'*imbibition* du muscle.

LAPICQUE ne considère pas le passage d'ions (ou de substances diverses) du muscle vers l'extérieur, il considère seulement l'*imbibition* ou même « l'aptitude à s'imbiber ». L'imbibition, ce sont les échanges d'eau entre le tissu et le milieu extérieur. Pour le nerf, cette imbibition peut être suivie à l'œil; pour le muscle, elle est mesurable par les *variations de poids*. (Les variations de poids produites par les entrées ou les sorties d'ions pouvant être considérées comme négligeables.)

Un colloïde absorbe plus ou moins d'eau selon les conditions dans lesquelles il est placé (LOEB).

Un muscle, plongé dans une solution quelconque, subit des *fluctuations* dans son imbibition. Ainsi, par exemple, il peut augmenter de poids pendant quelques heures, puis diminuer et reprendre de nouveau un peu (eau distillée, MEIGS). Au contraire, il peut rester de poids constant ou diminuer pendant quelques heures, puis augmenter longtemps (solution de sels à cations monovalents concentrées, etc.).

Ce que L. et M. LAPICQUE considèrent, c'est seulement la forme de *la courbe au début*, c'est L'APTITUDE A S'IMBIBER et non la courbe d'imbibition dans son ensemble.

Pour justifier une comparaison avec l'excitabilité, il est évident que c'est le moment où le muscle est encore vivant qui importe, — ce sont les premières heures d'imbibition qui décèlent les modifications que subit le tissu vivant en présence de la solution.

Cette relation entre la chronaxie et l'aptitude à s'imbiber, M^{me} LAPICQUE l'a constatée encore pour la nicotine (22); celle-ci abaisse la chronaxie et favorise l'imbibition. Enfin (23), en 1920, prenant des muscles divers, de chronaxie différente, de la grenouille et du crapaud : gastrocnémien, muscle rapide; cœur, dont la chronaxie est beaucoup plus grande; estomac, muscle lisse à très grande chronaxie, M^{me} LAPICQUE a constaté qu'en solution isotonique de RINGER ces muscles se gonflent d'autant plus que le muscle est plus rapide.

Ainsi, M. et L. LAPICQUE ont retrouvé sur le muscle la liaison entre l'excitabilité, mesurée par la chronaxie et l'imbibition. Mais L. LAPICQUE fait observer plus tard (24) que pour rendre compte de cette liaison, la formule de NERNST est insuffisante : « La seule grandeur qui pourrait être mise en cause est la diffu-

sion, celle-ci pourrait être facilitée par un accroissement d'imbibition ou de perméabilité, mais il n'y aurait alors rien de changé pour le temps et l'intensité varierait en *sens inverse* de ce que montre l'expérience. »

Dans une note récente de 1927 (25), LAPICQUE montre d'une façon plus précise que la perturbation ionique seule, se diffusant suivant la loi de NERNST, est incapable de rendre compte aussi de l'excitabilité; elle ne permet pas d'expliquer l'inefficacité des courants progressifs et l'accroissement de l'efficacité de l'excitation électrique par son interruption momentanée constatée par lui et LAUGIER (26).

C'est que cette perturbation ionique doit entraîner en outre une *modification de l'état colloïdal du tissu* dont il faut tenir compte pour comprendre les phénomènes d'excitabilité : « Nous admettons que cette perturbation colloïdale, déclenchée par la perturbation ionique, constitue le mécanisme essentiel de l'excitation. »

« En présence d'un changement de concentration donné, cette deuxième perturbation se produirait avec plus ou moins de rapidité selon les propriétés colloïdales des tissus. C'est de là que résulterait la chronaxie ». Et les expériences que nous venons de résumer plus haut, montrant que, sous l'influence de certaines substances, l'excitabilité et l'aptitude à s'imbiber varient parallèlement « aboutissent à faire reposer la caractéristique chronologique de l'excitabilité sur des propriétés colloïdales des tissus ».

On voit donc l'intérêt que peut présenter la relation de l'excitabilité et de la perméabilité envisagée de ce point de vue.

MAYER et SCHAEFFER (1) ont, en 1914, dans un travail capital, établi que ce n'est pas la membrane cellulaire qui peut expliquer les variations d'imbibition des tissus, mais qu'il se produit sous l'influence de diverses substances des modifications dans l'équilibre du *complexe colloïdal* (lipoïdes et protéines combinées); l'imbibition est, pour les tissus normaux proportionnelle au rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{Acide gras}}$ ou $\frac{\text{cholestérine}}{\text{phosphore lipoïdique}}$; il y a normalement un équilibre entre les constituants de la cellule que des facteurs extérieurs, concentration saline, nature des ions en solutions, concentration en ions II, alcaloïdes, peuvent

rompre, en agissant sur les colloïdes pour les précipiter, les empêcher de précipiter, modifier leur liaison avec l'eau.

Ce sont donc bien les propriétés colloïdales des tissus qui conditionnent l'imbibition.

Si l'excitabilité varie parallèlement à l'imbibition du muscle, c'est que les propriétés colloïdales conditionnent également l'excitabilité — ce qui permet de comprendre un peu mieux son fonctionnement que lorsqu'on se base sur la seule théorie de la polarisation électrique.

Nous avons essayé de contribuer à cette étude. L. et M. LAPICQUE ont montré, nous venons de le voir, qu'en présence d'un certain nombre de poisons et pour différents muscles, l'imbibition et la chronaxie du muscle sont liées.

Nous avons cherché si l'on retrouve cette liaison sous diverses influences et nous avons étudié sur l'imbibition et la chronaxie l'action de sels minéraux, potassium, calcium, cérium ou lanthane, l'action des variations du pH , l'action de quelques poisons, choline, muscarine; enfin, l'effet de la température sur la chronaxie étant bien connu, nous avons recherché les variations de l'imbibition à différentes températures. Toutes nos expériences se sont trouvées concordantes.

Chemin faisant, nous avons pu préciser un certain nombre de points, chronaxie nerveuse sous l'influence de sels, point isoélectrique du muscle, etc.

TECHNIQUE

Imbibition.

Nous suivions l'imbibition du muscle au moyen des variations de poids qu'il subissait lorsqu'il était plongé dans une solution donnée. Le muscle employé était le gastrocnémien de grenouille verte ou rousse. Dans la majorité des expériences, il était complètement excisé. Dans quelques cas que nous notons, nous avons conservé l'os et les muscles sous-jacents, la patte étant sectionnée à l'articulation du genou et du pied. Ici, l'imbibition rapportée à 100 du poids initial est naturellement plus faible, puisque l'os constitue une partie inerte.

Les muscles étaient soigneusement essuyés avec du papier filtre avant chaque pesée, selon la méthode employée par LOEB, OVERTON, WESSBERGE, etc...

Les pesées ont toutes été faites sur la balance de CURIE, où la mesure est réduite à une simple lecture. Les pesées peuvent donc être faites très rapidement et la mesure est précise. Il faut compter que l'erreur due à la façon dont le muscle est essuyé peut être de 2 ou 3 milligrammes.

Les gastrocnémiens pesés étaient portés dans des capsules remplies de 15 à 20 cent. cubes de solution à étudier.

L'imbibition dans une même solution peut présenter des variations assez notables d'un individu à l'autre. Nous avons toujours comparé les deux gastrocnémiens *symétriques* d'une même grenouille.

Chronaxie.

Sur d'autres animaux, nous suivions l'excitabilité du gastrocnémien sous l'influence de diverses solutions par des mesures de chronaxie.

Le plus souvent, nous placions la préparation neuro-musculaire dans une chambre en paraffine que nous remplissions de la solution à étudier. Muscle et nerf se trouvaient ainsi complètement baignés. Pour faire les déterminations, on laissait le liquide s'écouler.

Dans d'autres cas, lorsque la solution agissait rapidement, au lieu de baigner le muscle, nous faisons tomber quelques gouttes de liquide jusqu'à ce que le muscle soit entièrement mouillé.

Enfin, dans quelques expériences, la solution était injectée à l'animal entier.

Dans le gastrocnémien était piquée l'électrode négative, une fine électrode d'argent chloruré, tandis qu'une large plaque d'argent, servant de pôle positif, était posée contre les muscles de la cuisse, ou, quand l'animal était entier, dans sa bouche. Le nerf était excité au moyen des électrodes impolarisables de L. LAPICQUE (27).

Les excitations étaient données par des *décharges de conden-*

sateur, dont le montage est donné dans le schéma [fig. 1].
Le courant venant d'accumulateurs passe par un réducteur

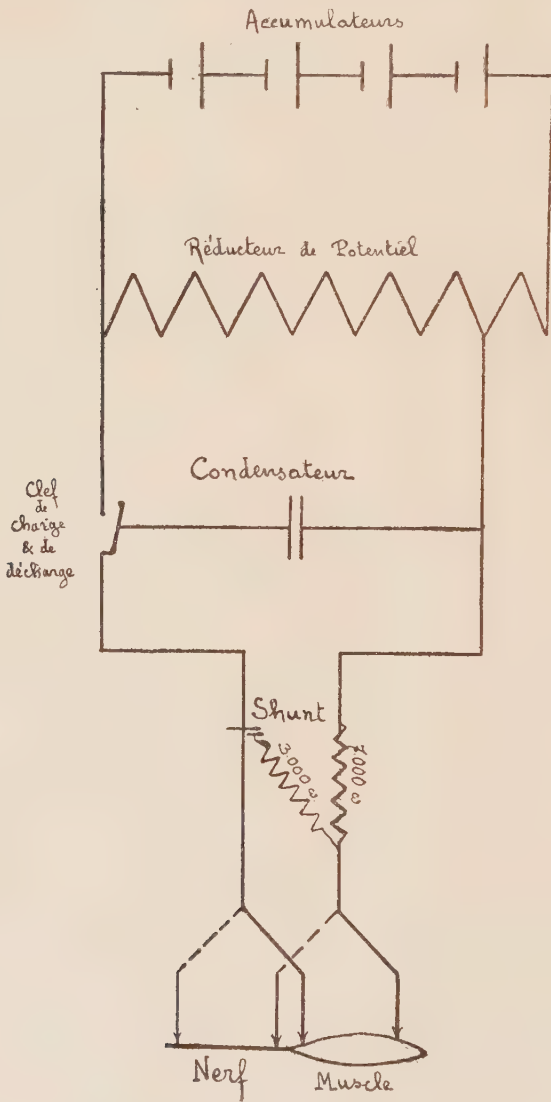


FIG. 1.

de potentiel, celui-ci étant relié aux deux armatures d'une
boîte de condensateurs.

Dans le circuit de décharge, nous introduisons un *shunt*. Lorsque nous excitions le muscle, nous intercalons une résistance de 7.000 ohms en série. Un commutateur permettait de faire passer le courant soit dans le muscle, soit dans le nerf. Lorsque le courant passait par le nerf, le shunt permettait d'introduire en dérivation sur le circuit une résistance de 3.000 ohms.

On admet que le nerf a une résistance d'environ 70.000 ohms, tandis que le muscle a une résistance approximative de 3.000 ohms. Ce dispositif permet donc d'avoir toujours une résistance totale du circuit égale à 10.000 ohms. (Ce n'est que dans ces conditions qu'on peut retrouver l'isochronisme du nerf et du muscle.)

Dans nos protocoles d'expérience, la chronaxie est exprimée en centièmes de microfarad, la rhéobase en divisions du réducteur de potentiel. La source que nous employions donnait une différence de potentiel totale de 10 volts.

Quelques expériences ont été faites sur l'excitabilité du cœur de grenouille. On sait que le cœur est un muscle plus lent que le muscle strié. Nous pouvions alors nous servir, au lieu des condensateurs, du chronaximètre clinique du Professeur LAPICQUE (28).

Ce rhéotome permet d'obtenir des passages de courant allant du millième de seconde au dixième de seconde. Son montage est très simple : il suffit de le connecter au réducteur de potentiel. Il permet la lecture de la chronaxie directement *en temps*.

CHAPITRE II

ACTION DE QUELQUES CATIONS (K, Ca, Ce, La) SUR L'IMBIBITION ET L'EXCITABILITÉ

HISTORIQUE

L'action des sels minéraux est étudiée depuis très longtemps et a donné lieu à de nombreux travaux. Nous ne mentionnons que les plus importants et ceux qui se rapportent directement à notre sujet. Pour le reste, nous renvoyons le lecteur à la thèse de WESSBERGE (29) qui comprend une bibliographie très complète de la question jusqu'à 1914.

C'est une notion tout à fait classique que les sels ont pour le maintien de la vie un rôle primordial. RINGER (30) en 1883 a montré qu'un certain nombre de sels sont nécessaires pour entretenir les battements du cœur. LOEB (31) a constaté que l'embryon de *Fundulus* ne se développe qu'en milieu salin.

Un muscle plongé dans l'eau distillée pure se gonfle, s'imbibe et perd son excitabilité.

KOLLIKER (32), dès 1857, puis OTTO NASS (33) en 1869, avaient constaté qu'une solution de NaCl à 6 ‰ conserve à peu près le poids du muscle constant. Nass crut voir que, quel que soit

le sel employé, la concentration optima est le plus souvent proportionnelle au poids moléculaire.

LOEB, dès 1898 (32), a étudié l'action des ions Na, K et Ca sur l'imbibition du muscle. Il a trouvé que dans une solution de NaCl à 7 ‰, un muscle ne change pas de poids d'une façon notable en dix-huit heures (l'augmentation ne dépasse pas 7 ‰ du poids du muscle).

S'il fait varier la concentration de NaCl, il constate que le poids du muscle change d'abord d'une façon conforme à la théorie de la semi-perméabilité, mais s'il attend plus longtemps, il trouve que le muscle augmente de poids, d'autant plus que la solution est plus concentrée.

D'autre part, dans des solutions de KCl isotoniques à une solution de NaCl à 7 ‰, le muscle augmente de 40 ‰ ou plus de son poids initial.

Dans une solution de CaCl_2 équimoléculaire, LOEB constate au bout de ce même temps une perte de poids de 20 ‰.

Il trouve donc *antagonisme* entre le KCl et le CaCl_2 . Mais, il ne le constate *qu'après un certain temps*, et considérant le début de ses expériences, il conclut : « Pendant les premières heures, il y a une première catégorie de phénomènes, indépendants en une large mesure de la nature du sel. » Ce seraient des phénomènes *purement osmotiques*, et ici « le nombre et non pas la nature des molécules détermine, dit-il, les échanges d'eau entre le muscle et la solution ».

LOEB étudie en même temps l'action de ces ions sur l'excitabilité.

Il constate l'apparition de contractions rythmiques du muscle plongé dans le NaCl ou dans le KCl : ce sont, dit-il, des sels *excitants*.

Si l'on ajoute une certaine proportion de Ca, les contractions spontanées cessent. Le Mg a la même influence que le Ca.

D'après LOEB, la contraction musculaire reposerait sur une substitution d'ions Na ou K à Ca ou Mg ou réciproquement, d'ions divalents aux ions monovalents. Il y aurait donc aussi antagonisme en ce qui concerne leur action sur l'excitabilité.

LOEB, dans ces expériences, faites de 1899 à 1904, note, en ce qui concerne l'action des sels sur le nerf que les sels qui préci-

pitent le Ca augmentent *l'excitabilité des nerfs* vis-à-vis de l'excitant électrique.

OVERTON, en 1904 (34), reprend ces travaux sur le *couturier* de la grenouille. Au point de vue de l'imbibition, il trouve que le poids du muscle reste constant dans le NaCl à 7 ‰; il constate aussi l'antagonisme entre les sels de K et de Ca, gonflement dans les sels de K, perte de poids irréversible dans le CaCl².

D'autre part, il constate que, dans une solution pure de chlorures alcalino-terreux, le muscle meurt. Dans une solution de KCl, il devient rapidement inexcitable. OVERTON admet que cette action paralysante est due à une action sur la membrane plasmique, cette action consistant en un changement de l'état colloïdal de la membrane, sans que des sels de potassium pénètrent dans la cellule.

WESSBERGE (30), en 1918, s'appuyant sur les résultats de LOEB, d'OVERTON, etc., a repris les travaux sur l'imbibition du muscle. Il a montré péremptoirement que les résultats ne peuvent s'interpréter par les seules lois de l'osmose.

Il trouve une augmentation variable de 0 à 20 ‰ du poids des gastrocnémiens de grenouille dans une solution de NaCl à 0,7 ‰; le KCl à même concentration moléculaire lui donne une augmentation de poids de 30 à 40 ‰. Avec le CaCl², de même concentration, il obtient une diminution de poids, variable suivant l'animal considéré et quelquefois suivie d'une réaugmentation.

Nous n'entrerons pas dans la discussion détaillée de la théorie osmotique, WESSBERGE l'a faite systématiquement. Il s'appuie sur les théories de MAYER et SCHAEFFER qui, nous l'avons vu déjà, expliquent les modifications d'imbibition par des modifications d'équilibre colloïdal de la cellule, qui serait plus comparable à une masse de gélatine qu'à un sac osmotique.

Actuellement, d'ailleurs, aucun auteur ne songe à expliquer les phénomènes d'imbibition en s'appuyant seulement sur l'osmose sans tenir compte des modifications d'équilibre colloïdal. Seulement, certains donnent encore à la membrane un rôle prépondérant : HÖBER admet que le rôle des sels sur le muscle consiste à « modifier l'état colloïdal de la membrane

plasmique ». Il est d'accord avec OVERTON (35) pour admettre que le K provoque un ramollissement de la membrane par imbibition. EMBDEN et ADLER considèrent aussi une perméabilité de membrane.

GELLHORN (36), dans ses travaux récents de 1923-1925 sur le muscle, distingue le gonflement des colloïdes cellulaires et la perméabilité des « couches limites ».

Dans ses expériences sur les électrolytes, il recherche l'influence du KCl, NaCl, LiCl, CaCl² sur le gonflement. Il place à ce point de vue les cations dans l'ordre suivant : $\text{Li} < \text{Na} < \text{Cs} \leq \text{Rb} < \text{K}$.

Il constate aussi la diminution de poids dans le CaCl², et il trouve que celle-ci est moindre si le muscle a été trempé au préalable dans une solution de NaCl hypotonique.

Au contraire, le gonflement dans une solution de KCl isotonique au muscle est augmenté par la présence d'HCl $\frac{\text{N}}{100}$.

Il déduit de ces expériences la distinction entre le gonflement (colloïdal) et l'osmose, mais j'avoue n'avoir trouvé nulle part, dans son livre, une explication nette à l'appui de sa théorie.

Et il me paraît, comme nous le verrons ultérieurement, que le gonflement des colloïdes seul suffit à expliquer ces phénomènes.

Il semble que le muscle se comporte là exactement selon les mêmes lois que les protéines. Dans nos expériences, le gonflement colloïdal nous a toujours paru le *phénomène essentiel* de l'imbibition.

Nous verrons, au cours de ce travail, que l'on ne peut pas toujours appliquer les lois des colloïdes *morts* au muscle, mais je ne crois pas que la présence d'une membrane cellulaire qui n'a qu'une existence purement théorique [L. LAPICQUE (37)] permette de mieux expliquer les phénomènes.

Revenons à l'*excitabilité*.

Outre les travaux de LOEB et d'OVERTON sur l'action des sels, il nous faut citer :

LOCKE (38), qui, en 1902, avait montré qu'un bain dans une solution de NaCl 6 ‰ rend, après un certain temps, le coureur de grenouille inexcitable aux chocs d'induction.

Puis POLIAKOFF (39) constate, en 1903, que si l'excitabilité

directe peut parfois persister, l'excitabilité indirecte diminue ou disparaît.

MATHEWS (40), en 1904, ayant, dit-il, fait 1.600 expériences sur l'action des sels sur le nerf, conclut en disant que les sels de K ne sont pas excitants, mais *dépresseurs*, ils seraient excitants seulement en solution concentrée.

JOSEPH et MELZER (41) en 1911 étudient encore l'action du NaCl. Ils opèrent sur le gastrocnémien qu'ils irriguent avec une solution de $\text{NaCl} \frac{\text{N}}{10}$ et concluent à une action *curarisante*.

Ils obtiennent le même effet avec une solution de CaCl^2 à la même concentration, mais l'excitabilité réapparaît quand on plonge la préparation dans du NaCl.

Ainsi, s'il est bien établi que Ca a une action antagoniste vis-à-vis de Na et K, il est difficile de savoir, par ces auteurs, en quoi consiste l'action de chacun de ces ions.

Les uns déclarent que le K et le Na sont *excitants*, les autres ne s'occupent que de leur effet *paralysant*. Le Ca se trouverait être à la fois inhibiteur et paralysant.

MINES (42) en 1908 essaie de déterminer d'une façon plus précise le rôle de ces ions; il prend pour mesure de l'excitabilité : 1° la hauteur des secousses, 2° dans le cas du potassium, le voltage liminaire du courant galvanique. Il opère directement sur le cuturier, il trouve que le voltage est abaissé sous l'influence du KCl.

Il déduit de ses expériences qu'il y a deux effets : d'abord une grande augmentation de l'excitabilité du muscle au courant, ensuite une réduction de l'excitabilité qui amène l'abolition complète de la secousse.

Cette conclusion est celle à laquelle nous aboutissons — non pas en observant le voltage liminaire, mais la chronaxie. Néanmoins, les résultats expérimentaux de MINES sont en désaccord avec les miens, comme je le montrerai plus loin.

Il étudie aussi l'action du CaCl^2 . Il trouve que la hauteur de la secousse est diminuée par l'addition de 1 ‰ de CaCl^2 à une solution de NaCl 6 ‰. D'autre part, il suit ici l'excitabilité par la courbe des voltages liminaires en fonction du temps à l'aide du pendule de KEITH-LUCAS. Il trouve que pour le NaCl 7 ‰ pur, on a beau augmenter la durée de passage, le voltage

liminaire diminue toujours; nous dirions maintenant qu'il n'y a pas de rhécbase, la courbe ne devient pas parallèle à l'axe des temps. Au contraire, si l'on a une solution de NaCl 6 ‰ à laquelle on ajoute CaCl_2 1 ‰, à partir d'une certaine durée, l'intensité liminaire est constante, quel que soit le temps de passage.

Il en conclut que « l'excitation aux courants de brève durée est la même dans les deux cas pour le CaCl_2 et le NaCl , et est moindre pour le Ca dans les excitations de longue durée ». KEITH-LUCAS (43) se servant des résultats expérimentaux de MINES, exprime les mêmes conclusions.

Ces expériences, qui avec les données que nous avons actuellement sur l'excitabilité en fonction du temps semblent erronées, s'expliquent par le fait que MINES opérait sur le *coururier* de grenouille dont l'excitabilité est excessivement variable, mais nous n'en pouvons rien déduire en ce qui concerne l'influence du Ca.

LOEB et EWALD (44) dans un travail de 1916, cherchant l'action du calcium sur le nerf par « le seuil d'excitabilité à la bobine » ont trouvé que celui-ci n'est pas abaissé, ce qui leur fait croire que le rôle du Ca n'est pas déprimant mais que c'est en « diminuant le taux de diffusion des sels stimulants » dans le nerf qu'il supprime les contractions spontanées.

Cependant, on sait que le seuil à la bobine ne permet pas de suivre l'excitabilité. M. LAPICQUE et J. WEILL (45) ont montré qu'on pouvait, pour connaître l'excitabilité, suivre le rapport $\frac{\text{seuil de fermeture}}{\text{seuil d'ouverture}}$ qui varie d'une façon inverse de la *chronaxie*. Mais le seuil absolu n'a pas de signification.

Ainsi, s'il est sûr que l'excitabilité varie en présence de Ca et de K, rien de précis n'avait été fait sur ces variations. Il était donc intéressant — en dehors même de la comparaison que nous poursuivons entre l'excitabilité et la perméabilité — de reprendre l'étude de l'influence de ces ions, en suivant la *chronaxie* qui nous donne des mesures précises.

Nous n'avons trouvé aucun travail sur le gonflement du muscle sous l'action des ions trivalents, Cérium, Lanthane. L'excitabilité sous l'influence de ces cations n'a guère été étudiée non plus. Ces ions sont moins intéressants, car ils ne sont pas

nécessaires à la vie du muscle. HÖBER (46) note seulement que les terres rares (La, Ce, Y, Ne) ont pour effet de supprimer très rapidement l'excitabilité du muscle. Cet empoisonnement, constate-t-il, est irréversible pour des doses « moyennes », alors que l'intoxication n'est que passagère pour les doses « relativement faibles » ou « relativement fortes ». Il ne précise pas plus. La question restait donc à étudier.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

K et Ca :

I. — *Imbibition.*

A. — SOLUTIONS DE CONCENTRATION CROISSANTE.

Nous avons d'abord suivi la courbe d'imbibition dans des solutions de concentration croissante. Nous prenions comme point de départ l'imbibition dans l'eau distillée. La courbe des variations de poids du muscle dans l'eau distillée a été bien étudiée par FISCHER en 1908 (47), MEIGS (48) en 1910 et LAUGIER et BÉNARD en 1911 (49). On sait qu'elle comprend une montée, puis une descente correspondant à une diminution de poids, puis enfin une légère montée.

Dans ces expériences (50) je ne me suis occupée que de la première partie du phénomène, arrêtant les déterminations au maximum de poids, c'est-à-dire très généralement au bout de trois heures. D'après MEIGS, le maximum de poids correspondrait d'ailleurs à la perte totale de l'excitabilité. Les solutions employées contenaient respectivement un millième, un centième, un dixième et un cinquième de molécule de sel. Nous avons considéré qu'une solution de CaCl_2 contient un dixième de molécule de CaCl_2 lorsque son Δ est égal à celui d'une solution de NaCl $\frac{N}{10}$.

Action du K :

Expérience du 26 mars 1927. (Gastrocnémiens séparés.)

DURÉE DU BAIN en heures	EAU DISTILLÉE		KCl $\frac{N}{1.000}$	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	783	100	771	100
0,30	1.043	133	1.025	133
1	1.121	143	1.118	145
1,30	1.160	148	1.173	152
2	1.198	153	1.201	155
2,30	1.211	154	1.206	156
3	1.210	154	1.205	156
3,30	1.203	153	1.205	156

Expérience du 9 novembre 1923.

(Préparation où les os et les muscles sous-jacents sont conservés.)

DURÉE DU BAIN en heures	EAU DISTILLÉE		KCl $\frac{N}{100}$	
	Poids du muscle en milligr.	Pourcentage du poids du muscle	Poids du muscle en milligr.	Pourcentage du poids du muscle
0	1.320	100	1.309	100
0,30	1.582	120	1.571	120
1,30	1.708	121	1.680	128
2	1.827	138	1.812	138
2,30	1.865	141	1.855	140
3	1.934	146	1.953	149
3,30	1.932	146	1.948	148

Nous avons aussi fait la comparaison $\frac{N}{10}$ et $\frac{N}{100}$.

Enfin, nous avons comparé des concentrations $\frac{N}{10}$ et $\frac{N}{5}$, mais il est difficile de donner un chiffre *maximum* pour la solution

hypertonique. On obtient déjà le maximum au bout d'un temps plus long pour les solutions $\frac{N}{10}$ que pour les solutions très diluées; avec les solutions $\frac{N}{5}$, on a d'abord un plateau, puis une augmentation de poids qui se poursuit très longtemps.

Expérience du 15 mars 1926. (Gastrocnémiens séparés.)

DURÉE DU BAIN en heures	KCl $\frac{N}{5}$		KCl $\frac{N}{10}$	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
2	366	100	354	100
3,30	364	99,5	425	120
4	358	98	446	125
4,30	360	99	455	128
5	363	99	468	131
5,20	368	99	485	137
6,50	380	97	530	149
Le lendemain 3 h.	508	138	581	164

Voici les chiffres maxima obtenus dans toutes les expériences et la moyenne. (Tableau p. 29.)

Parmi ces expériences, quelques-unes ont été faites sur la préparation avec l'os, d'autres sur le gastrocnémien seul. Pour faire des moyennes, il nous a fallu tenir compte de ce fait : quelques expériences de vérifications nous ont montré qu'il fallait ajouter à peu près 50 % à l'augmentation constatée sur la préparation avec os pour avoir un chiffre comparable à celui qu'on trouve sur le gastrocnémien isolé.

Dans ce tableau général de nos expériences, nous avons donc majoré de 50 % le poids maximum pour toutes les expériences où l'os est conservé :

Expériences sur le KCl. (Imbibition maxima.)

EAU DISTILLÉE	$\frac{N}{1.000}$	$\frac{N}{100}$	$\frac{N}{10}$
156	152	»	»
154	146	»	»
154	156	»	»
158	183	»	»
166	163	»	»
149	151	»	»
182	169	»	»
154	»	149	»
139	»	145	»
163	»	175	»
169	»	173	»
	164	161	»
	164	170	»
	161	176	»
	»	154	139
	»	142	124
	»	»	157
	»	»	149
Moyenne 158	Moyenne 161	Moyenne 160	Moyenne 142

Il nous est impossible de donner un chiffre moyen pour la concentration $\frac{N}{5}$ parce que tout dépend du point de la courbe ; pendant la première heure, la moyenne serait de 100.

On voit qu'à de très faibles concentrations on a souvent une imbibition plus forte dans le KCl que dans l'eau distillée.

Cela ne ressort pas clairement des chiffres de moyenne finale peu différents les uns des autres, mais si l'on considère le détail des chiffres du tableau pour le KCl $\frac{N}{100}$, on verra que 3 fois sur 4 ils sont plus forts que pour l'eau distillée, 2 fois sur 3 plus forts que pour le KCl $\frac{N}{1.000}$ et, ceci avec des différences très accentuées. Le phénomène est un peu moins net dans les solutions $\frac{N}{1.000}$ comparées à l'eau distillée.

COOKE (50) en 1898 avait déjà observé que l'augmentation de poids est plus rapide que la diminution de concentration. BIAN-

CANI (51) dans un travail de 1924, signale pour les solutions de NaCl le phénomène que nous avons là souvent pour KCl.

Il obtenait une imbibition plus forte pour les solutions hypertoniques de NaCl (0,5 %) que pour l'eau distillée.

J'ai moi-même vérifié ce fait par quelques expériences sur le NaCl.

Voici les poids maxima obtenus :

Imbibition dans l'eau distillée et le NaCl $\frac{N}{100}$.

Poids primitif 100 (gastrocnémien isolé).	
EAU DISTILLÉE	NaCl
166	168
154	157
152	178
175	178
168	160
Moyenne . .	163
	168

Sauf une exception, nous avons toujours une augmentation de poids plus considérable pour le NaCl que pour l'eau distillée. Cela semble même plus net ici qu'avec le KCl.

Ce phénomène que BIANCANI interprète par l'osmose électrique ou la précipitation des protéines par l'eau indique évidemment que la pression osmotique n'est pas seule en jeu dans le gonflement des tissus et qu'il y a une action *propre des ions*. Cette action est différente selon la nature de l'ion qui intervient comme vont le montrer nos expériences sur le CaCl_2 :

Action du Ca :

Expérience du 11 mars 1927. (Gastrocnémiens séparés.)

DURÉE DU BAIN en heures	EAU DISTILLÉE		$\text{CaCl}_2 \frac{N}{1.000}$	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	402	100	486	100
0,30	698	141	670	137
1	756	153	699	142
1,30	776	157	708	145
2,10	791	161	691	142
2,40	779	158	—	—

On a donc ici une diminution de poids appréciable pour cette concentration. Il est intéressant de noter que c'est un millième de molécule de KCl et de CaCl_2 que nous mettons dans la solution de Ringer. On voit qu'à cette dose l'action opposée de ces ions est déjà perceptible en ce qui concerne l'imbibition.

En solution $\frac{\text{N}}{100}$ (qui pour le KCl et le NaCl nous donnent encore une imbibition plus forte que l'eau distillée) on a déjà un gonflement très diminué :

Expérience du 4 décembre 1926. (Gastrocnémiens séparés.)

DURÉE DU BAIN en heures	EAU DISTILLÉE		$\text{CaCl}_2 \frac{\text{N}}{100}$	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	499	100	484	100
0,30	700	160	626	129
1,10	771	174	635	131
1,40	804	180	633	131
2,10	822	184	615	127
2,40	835	187	569	117

En comparant $\text{CaCl}_2 \frac{\text{N}}{100}$ à NaCl de même concentration, j'ai eu respectivement comme maximum 136 et 160.

Pour la concentration $\frac{\text{N}}{10}$, nous obtenions déjà une forte diminution de l'imbibition, comme le montrent les chiffres du tableau précédent.

Enfin, en concentration $\frac{\text{N}}{5}$, nous avons une perte de poids notable.

Le CaCl_2 donne, à cette concentration, une diminution de poids accentuée qui atteint son maximum au bout de une heure trente ou deux heures. Pour le KCl, nous avons là la courbe que nous avons déjà signalée.

Expérience du 26 février 1926. (Gastrocnémiens séparés.)

DURÉE DU BAIN en heures	$\text{CaCl}^2 \frac{\text{N}}{5}$		$\text{KCl} \frac{\text{N}}{5}$	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	415	100	411	100
0,15	410	98	417	101
0,35	409	98	425	103
1	387	98	422	102
1,30	352	85	430	104
2	352	85	440	107
2,20	372	90	453	110
3	379	91	469	114
3,30	»	»	470	115

Voici les courbes obtenues dans le CaCl^2 et le KCl à ces différentes concentrations (fig. 2).

Si nous résumons ces expériences, nous obtenons les moyennes suivantes (en augmentant de 50 % les chiffres obtenus sur les préparations avec os).

Expériences sur le CaCl^2 . (Imbibition maxima.)

EAU DISTILLÉE	$\frac{\text{N}}{1.000}$	$\frac{\text{N}}{100}$	$\frac{\text{N}}{10}$
161	142	»	»
154	142	»	»
164	144	»	»
149	166	»	»
187	»	131	»
	166	140	»
	165	134	»
	»	134	128
	»	139	110
	»	134	110
	»	»	104
Moyenne 168	Moyenne 152	Moyenne 135	Moyenne 114

Si nous reprenons les chiffres trouvés dans les bains de KCl, on voit qu'on a deux phénomènes : 1° un abaissement de l'imbibition avec la concentration dans l'un et l'autre cas,

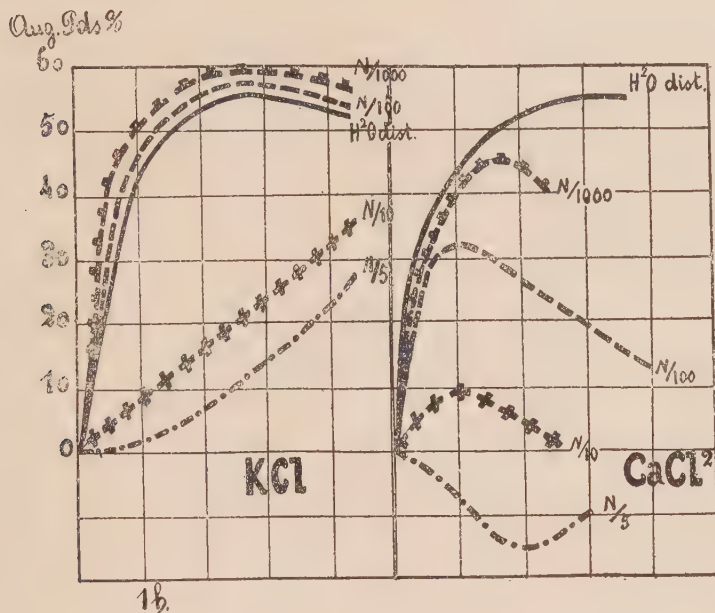


FIG. 2.

abaissement qu'on a expliqué par l'osmose; 2° une action ionique propre, de sens opposé pour le K et le Ca, et qu'on retrouve aussi analogue sur la gélatine (Loeb).

B. — SOLUTIONS ISOTONIQUES.

Nous avons, d'autre part, étudié l'action de ces ions sans faire varier le Δ de la solution, en opérant en solution isotonique.

Nous avons vu que LOEB et OVERTON considéraient comme isotonique au muscle une solution de NaCl à 6 ou 7 ‰.

WESSBERGE employant cette solution à 7 ‰ a obtenu une augmentation de poids allant jusqu'à 24 ‰ au bout d'une heure de bain. J'ai constaté moi-même que cette solution, donnant un Δ de 0°40 est nettement hypotonique par rapport au gastrocnémien.

J'ai vérifié moi-même le Δ du gastrocnémien que j'ai trouvé être de 0°48 en me servant du procédé indiqué par LAPICQUE et CHAUSSIN dans une note parue aux Comptes Rendus de la Société de Biologie le 12 juillet 1924.

Les solutions que nous avons employées étaient des solutions de $\text{NaCl } \frac{\text{N}}{7}$ (NaCl 8 grammes), en réalité très légèrement hypertoniques puisqu'elles donnent un Δ de 0°50-0°52.

Dans un bain à cette concentration, l'augmentation de poids du muscle dépasse rarement 5 à 6 % dans les premières heures.

Partant de cette solution de $\text{NaCl } \frac{\text{N}}{7}$, nous ajoutons un millième, un centième, un dixième de molécule de KCl ou de CaCl_2 , en diminuant d'autant le NaCl afin que le Δ reste toujours le même.

Dans toutes ces expériences, les solutions ont été soigneusement neutralisées avec de la soude ou avec de la craie (pour les solutions de CaCl_2 de façon que le pH soit compris entre 6,8 et 7,2.

1° KCl :

Action de KCl à doses croissantes dans solution isotonique. (Préparations avec os.)

DURÉE DU BAIN en heures	POIDS en milligr.	POURCENTAGE du poids	POIDS en milligr.	POURCENTAGE du poids
<i>Expérience du 27 mai 1925.</i>				
	NaCl pur $\Delta = 0,51$		$\text{NaCl} + \text{KCl } \frac{\text{N}}{1.000}$	
0	875	100	871	100
0,30	891	101,8	880	101
1	892	101,9	895	102,7
1,30	901	102,9	904	103,2
2	908	103,7	909	104,3
2,30	907	103,6	903	103,9
3	897	102,4	899	103,1
3,30	897	102,4	895	102,7
4	890	101,7	922	105,8

DURÉE DU BAIN en heures	POIDS en milligr.	POURCENTAGE du poids	POIDS en milligr.	POURCENTAGE du poids
<i>Expérience du 27 mai 1927 (suite).</i>				
	NaCl + KCl $\frac{N}{100}$		NaCl + KCl $\frac{N}{10}$	
0	650	100	634	100
0,30	672	103,3	677	103,5
1	672	103,3	698	106,7
1,30	672	103,3	707	108,4
2	690	106,2	717	109,6
2,30	683	105	722	110
3	692	106,4	732	111
3,30	693	106,6	738	112
4	704	108,3	752	115
<i>Expérience du 30 mai 1925.</i>				
	NaCl + KCl $\frac{N}{10}$		NaCl + KCl $\frac{N}{7}$ pur $\Delta = 0,51$	
0	1.107	100	1.090	100
0,30	1.128	101,8	1.114	102,2
3,30	1.220	110	1.202	110
4,30	1.239	111	1.242	113
5,30	1.263	114	1.269	116
6,30	1.277	115	1.277	117
7,30	1.292	116	1.313	120

On voit dans ces expériences que la pression osmotique mise à part, l'imbibition augmente quand la concentration en KCl augmente. Pour de fortes concentrations en KCl, $\frac{N}{10}$ et $\frac{N}{7}$, l'augmentation de poids se prolonge très longtemps, et on peut voir qu'au bout de sept heures et demie on n'a pas encore le maximum que nous avons trouvé au bout de vingt heures être de 25 %.

Tableau des poids du muscle
après quatre heures trente d'expérience.
(KCl à dose croissante en solution isotonique.)

NaCl $\frac{N}{7}$ pur	NaCl + KCl $\frac{N}{1.000}$	NaCl + KCl $\frac{N}{100}$	NaCl + KCl $\frac{N}{10}$	KCl $\frac{N}{7}$ pur
101,4 103,7 101,5 101,9	101,2 105,8 104,8 103,1	108,2 108,2 104,1 103,3	120 114 111 111	123 113 120 "
Moyenne 102,2	Moyenne 103,9	Moyenne 106,0	Moyenne 114	Moyenne 118

L'ensemble montre une influence nette du KCl sur l'augmentation d'imbibition.

2° CaCl^2 : Les solutions isotoniques contenant des doses croissantes de CaCl^2 donnent, comme on peut s'en rendre compte par les expériences suivantes, une diminution progressive de poids à mesure qu'on augmente la concentration. Nous n'avons pas trouvé de différences appréciables pour les solutions de NaCl pur et les solutions contenant $\frac{N}{1.000}$ de CaCl^2 . (Nous avons eu respectivement dans deux expériences des imbibitions de 110 et 100 pour le NaCl pur, tandis que nous obtenions respectivement 107 et 102 pour le $\text{CaCl}^2 \frac{N}{1.000} + \text{NaCl}$).

Dans les solutions contenant $\frac{N}{10}$ u $\frac{N}{7}$ de CaCl^2 (1) le muscle reste d'abord pendant un temps assez court à son poids primitif, puis diminue. Si l'on suit l'expérience longtemps on a ensuite une remontée.

1. Dans ces expériences, le muscle, même lorsqu'il reste à son poids primitif, raccourcit et prend l'aspect gonflé et « ratatiné ».

Action du CaCl^2 à doses croissantes en solution isotonique.

DURÉE DU BAIN en heures	POIDS en milligr.	POURCENTAGE du poids	POIDS en milligr.	POURCENTAGE du poids
<i>Expérience du 15 mars 1926.</i>				
	$\text{NaCl} + \text{CaCl}^2 \frac{\text{N}}{1.000}$		$\text{NaCl} + \text{CaCl}^2 \frac{\text{N}}{100}$	
0	568	100	584	100
0,15	595	104	598	102,4
1,45	631	111	623	106
2,15	646	113	620	106
2,45	650	114	632	107
3,15	660	116	645	110
3,30	668	117	647	110
<i>Expérience du 24 mars 1926.</i>				
	$\text{NaCl} + \text{CaCl}^2 \frac{\text{N}}{100}$		$\text{NaCl} + \text{CaCl}^2 \frac{\text{N}}{10}$	
0	321	100	312	100
0,15	331	103	316	101
0,30	340	106	312	100
1	345	107	296	95
1,30	352	109	283	92
2	361	112	279	90
2,30	363	113	273	88
3,10	366	114	277	89
<i>Expérience du 2 décembre 1925.</i>				
	$\text{CaCl}^2 \frac{\text{N}}{7} \text{ par}$		La patte symétrique avait été trempée dans un bain tout à fait diffé- rent, on ne peut faire la comparaison.	
0	533	100		
0,30	538	101		
1	519	98		
1,30	503	94		
2,10	479	90		
4,10	444	84		

CaCl² à doses croissantes. Poids après trois heures de bain.
(Résumé des expériences.)

NaCl + CaCl ² $\frac{N}{1.000}$	NaCl + CaCl ² $\frac{N}{100}$	NaCl + CaCl ² $\frac{N}{10}$	CaCl ² $\frac{N}{1}$ pur
105	108	100	87
110	113	90	100
114	108	88	84
107	109	»	»
102	»	»	»
Moyenne 107	Moyenne 107	Moyenne 92	Moyenne 90

Ainsi, contrairement au K, le Ca diminue l'imbibition. Nous

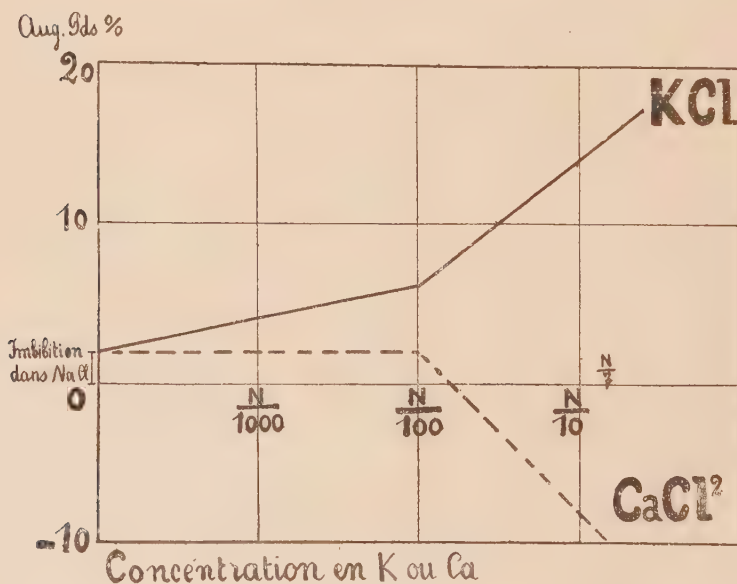


FIG. 3.

retrouvons donc l'action antagoniste indiquée par les auteurs (fig. 3).

LOEB et tous les autres expérimentateurs l'attribuent à la différence de valence. Est-ce seulement ce facteur qui est en cause?

LaCl³ et CeCl³ : On sait que LOEB (53) a trouvé cet antagonisme entre K et Ca vis-à-vis de la gélatine, et qu'il constate qu'en présence des cations trivalents la diminution de gonflement des protéines s'accroît : il trouve que « les variations des propriétés physiques du chlorure de gélatine sont, pour des concentrations équimoléculaires de NaCl, CaCl², et LaCl³ en gros proportionnelles aux valences, c'est-à-dire dans le rapport 1, 2 et 3 ».

Nous avons recherché si, sur le tissu musculaire, on retrouve la même action des cations trivalents et nous nous sommes servi pour cela du Chlorure de Lanthane et de Cérium.

Les chlorures de Lanthane et de Cérium sont acides : en neutralisant les solutions on les précipite partiellement.

Nous nous sommes donc servi de solutions acides dont le pH était d'environ 5. Nous avons acidifié avec de l'HCl les solutions de CaCl² que nous prenions comme terme de comparaison pour obtenir le même pH.

On trouvera d'ailleurs plus loin l'influence de ce pH sur l'imbibition et la chronaxie.

Expérience du 20 février 1925.

DURÉE DU BAIN en heures	CeCl ³ pur Δ = 0,49		LaCl ³ pur Δ = 0,49	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	467	100	480	100
0,18	464	99,4	475	99
0,30	460	98,5	473	98,6
0,45	461	98,8	474	98,8
1,15	464	98,8	473	98,6
1,45	466	100	471	98,2
2,15	471	»	480	100
3,45	481	»	494	»

Pour le cérium comme pour le lanthane, nous trouvons une diminution de poids très faible, donc : phénomène dans le même sens que pour l'ion divalent Ca, mais qui ne semble pas très accentué. (Le muscle prend dans les bains de CeCl³ et LaCl³ un aspect un peu transparent.)

Nous avons alors comparé LaCl^3 avec CaCl^2 :

Solution de $\text{LaCl}^3\Delta = 0,34$ et de $\text{CaCl}^2\Delta = 0,33$ de même pH .

DURÉE DU BAIN en heures	LaCl^3		CaCl^2	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
<i>Expérience du 6 mars 1927.</i>				
0	614	100	622	100
1	665	108	671	107
2	701	113	642	103
3	724	117	642	103
<i>Expérience du 12 mars 1927.</i>				
0	517	100	520	100
0,30	572	110	571	109
1,30	608	117	560	107
2	621	120	530	101,9
2,30	626	121	500	90,2

Dans les expériences faites en solution hypotonique, le muscle plongé dans la solution de chlorure de lanthane s'imbibe beaucoup plus et pendant un temps beaucoup plus long que le symétrique plongé dans le CaCl^2 .

Voici ce qu'on obtient avec des solutions plus concentrées :

Solution de $\text{LaCl}^3\Delta = 0,50$ et solution de $\text{CaCl}^2\Delta = 0,50$.

Expérience du 26 mars 1927.

DURÉE DU BAIN en heures	$\text{LaCl}^3\Delta = 0,50$		$\text{CaCl}^2\Delta = 0,50$	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	640	100	643	100
0,30	632	98,8	636	99
1	631	98,6	632	98,6
1,30	629	98,3	628	97,2
2,45	632	98	595	92,6
3	632	98	572	90
3,30	634	98	573	90

En solution isotonique, on obtient donc avec le lanthane une légère diminution de poids, toujours moins forte que pour le calcium.

Si nous résumons toutes ces expériences, nous obtenons le tableau suivant :

1° Solution hypotonique.

Maximum d'imbibition.

LaCl ³	CaCl ²
—	—
117	107
116	109
121	107

2° Solution isotonique.

Minimum d'imbibition.

96	94
98	90

Donc, pour le lanthane trivalent, nous avons un phénomène de *même sens*, mais moins accentué que pour le calcium divalent.

Nous constatons sans l'expliquer que ce phénomène est inverse de celui que LOEB a trouvé pour les colloïdes morts. Il doit y avoir certainement une action autre que l'action de la valence.

II. — Chronaxie.

I. — Influence du chlorure de potassium sur la chronaxie musculaire. — La patte séparée de l'animal était mise dans une solution de $\Delta = 0,52$, et les excitations données par le dispositif décrit précédemment.

Dans une solution contenant un centième de molécule de KCl rendue isotonique par du NaCl, nous n'avons pas vu de changement notable de chronaxie. Dans une solution de KCl pur isotonique $\left(\frac{N}{7}\right)$ le muscle devient inexcitable en trois minutes environ, la rhéobase montant constamment, la chronaxie est presque impossible à déterminer.

La solution dans laquelle les changements de chronaxie

sont les mieux déterminables contient un dixième de molécule de KCl, et 2 gr. 5, soit $\frac{M}{22}$ de NaCl.

Voici les résultats obtenus (rappelons que, dans toutes ces expériences, la rhéobase est exprimée en vingtièmes de volts, la chronaxie en centièmes de microfarads) :

Excitation cathodique par électrode d'argent différenciée. La patte isolée est dans une chambre de paraffine.

Solution de KCl $\frac{N}{10}$ + NaCl.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
<i>Expérience du 23 juin 1925.</i>		
Normal	0,7-0,7	2,5 à 3
Bain KCl deux minutes	2	2,2 à 4
Puis	1,9-2	1,7

Expérience du 24 juin 1925.

Normal	0,5-1	4
Bain KCl, deux minutes	2,5	3,5
<i>Patte symétrique :</i>		
Normal	0,7	2,5 à 3
Bain KCl, deux minutes	1,9-2	1,7

Solution de KCl $\frac{N}{10}$ sans NaCl.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
<i>Expérience du 3 juillet 1925 :</i>		
Bain Ringer, dix minutes	1,5-1,9	2,2-2,6
Bain KCl	1,9	1,5

Expérience du 7 juillet 1925.

Bai Ringer	1,5	4,7
Bain KCl, cinq minutes	2	3,3

Ces expériences montrent toutes que le KCl donne un *abaissement de la chronaxie* du muscle avec montée de la rhéobase, alors que nous avons une augmentation de l'imbibition pour la même solution.

Mais si on prolonge le bain ou qu'on le renouvelle, cette diminution est suivie d'une réascension rapide :

Solution de $\text{KCl } \frac{\text{N}}{10} + \text{NaCl } \frac{\text{N}}{22}$.

Expérience du 29 juin 1925.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normal	1,4	2,4-2,5
$\text{KCl } \frac{\text{N}}{10}$, une minute.	1,7	1,9-2,2
$\text{KCl } \frac{\text{N}}{10}$, cinq minutes.	2,9	2,7-3

Dans les expériences suivantes où les bains ont été plus longs, le phénomène est encore plus net (dans ces expériences on a suivi en même temps la chronaxie du nerf).

Solution de $\text{KCl } \frac{\text{N}}{10} + \text{NaCl } \frac{\text{N}}{22}$.

	NERF		MUSCLE	
	Rhéobase	Chronaxie	Rhéobase	Chronaxie
<i>Expérience du 11 janvier 1926.</i>				
Après bain Ringer, 10 minutes. . .	0,5	9	0,9	12
Bain KCl, 7 minutes.	0,65	10,5	»	»
2 ^e détermination	2,5	4	2,4	9
3 ^e détermination	Inexcitable.		1,8	38
<i>Expérience du 14 janvier 1926.</i>				
Après bain Ringer, 15 minutes. . .	1,5	8,5	0,6	10
Bain KCl, cinq minutes.	2,5	8	2,6	6
2 ^e détermination après 5 minutes. .	2,7	6	2,6	6
Bain KCl, 10 minutes.	9 ⁽¹⁾	8	4 ⁽¹⁾	8
2 ^e détermination	Inexcitable.		5 ⁽¹⁾	30 environ.
1. Rhéobase prise en ajoutant 6 volts dans le circuit de 10 volts.				

Ainsi l'influence du KCl sur l'excitabilité directe du muscle est double : 1^o une *diminution* de la chronaxie avec augmentation de la rhéobase, 2^o une *réascension* brusque, la rhéobase continuant à monter ⁽¹⁾.

(1) On voit par mes chiffres que cette augmentation de rhéobase est de règle absolue. Nous sommes donc en désaccord avec les données expérimentales de MINES (42) qui trouvait d'abord un abaissement du voltage limite après un bain de 5 minutes dans une solution de NaCl + KCl 0,05 %/o. Ce qui diminue c'est la *chronaxie*.

La diminution de chronaxie est très notable : si l'on fait le tableau de toutes nos expériences, nous obtenons :

Influence du KCl sur la chronaxie du muscle.

Chronaxie normale	3	4	3	4,5	2,6	4,7	2,5	12	10
Chronaxie après KCl.	1,7	3,5	1,7	4,5	1,5	3,3	2,2	9	6
Moyenne : Chronaxie normale								5,1	
— Après KCl.								3,6	

Soit une diminution de 30 %.

La phase de réascension brusque ne se produit que lorsque le bain est prolongé ou répété. Avec des solutions de KCl pur isotonique, le premier phénomène est trop rapide pour être perçu et on peut seulement enregistrer la montée.

Cette ascension après une diminution de chronaxie se produit souvent dans les empoisonnements.

C'est ainsi qu'OBRE signale la même courbe sous l'influence de la Scopolamine (54) et que M. LAPICQUE constate le même phénomène pour la Nicotine (22).

II. Influence du KCl sur la chronaxie du nerf. — En même temps que nous étudions l'excitabilité du muscle, nous avons suivi la chronaxie du nerf sous l'influence du KCl et du CaCl².

HÖBER admet que le K a la même action paralysante sur le nerf que sur le muscle (55), mais le seul travail qui ait été fait sur ce sujet, en prenant la chronaxie même comme mesure de l'excitabilité, est d'ERNST BLUMENFELDT (56). Il étudie la courbe de chronaxie et de quantité. En ce qui concerne le KCl, il trouve que le nerf devient totalement et immédiatement inexcitable dans une solution approximativement dixième normale, — nous n'avons pas retrouvé ce fait —; dans une solution approximativement $\frac{N}{50}$, il trouve des fluctuations de la chronaxie qui en trente minutes monte, redescend et repasse à son point initial, ces oscillations se retrouvant *régulièrement*. Cela ne s'accorde pas non plus avec nos expériences.

Nous avons donné deux expériences dans lesquelles nous avons pris la chronaxie du nerf pour des solutions contenant un dixième de molécule de KCl. (Expériences du 11 et du 14 janvier 1926.) Dans ces deux expériences, dans la première

surtout, il y a une chute de la chronaxie, accentuée, mais il semble que ç'ait été exceptionnel.

Voici les résultats obtenus pour toutes nos expériences :

Influence du KCl sur la chronaxie du nerf.

Chronaxie normale	9	10	8,5	5,5	6,5
Chronaxie après KCl	10,5 puis 4	13	8	4	6,5

Si on met de côté la première expérience où l'on a une diminution accentuée, on a de légères fluctuations irrégulières et on est en droit de dire que dans l'ensemble la *chronaxie ne varie pas*. La rhéobase monte continuellement et l'excitabilité se trouve abolie en une demi-heure environ. Cette perte de l'excitabilité nerveuse correspond au relèvement brusque de la chronaxie musculaire, comme on le voit nettement dans les expériences du 11 et du 14 janvier.

Il y a curarisation et non, comme le disait HÖBER, paralysie du nerf.

III. Influence du chlorure de calcium sur la chronaxie. — Dans une solution de NaCl isotonique contenant un centième de molécule de CaCl_2 , l'ion Ca ne modifie pas la chronaxie. Dans une telle solution l'excitabilité peut se maintenir constante plus de vingt-quatre heures.

Avec des solutions de CaCl_2 dixième normal + NaCl, on obtient une action très nette sur la chronaxie.

$$\text{Solution de } \text{CaCl}_2 \frac{\text{N}}{10} + \text{NaCl}, \Delta = 0,51.$$

Expérience du 30 novembre 1925.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Bain Ringer, cinq minutes	0,9	9-10
Bain CaCl_2 , cinq minutes	0,7	12-13
Bain CaCl_2 , dix minutes	1,0	30
Autre patte :		
Normale	0,9	4
Bain CaCl_2 , dix minutes	0,8	7

Dans les expériences suivantes, nous avons suivi en même temps la chronaxie du sciatique.

Solution de $\text{CaCl}_2 \frac{\text{N}}{10} + \text{NaCl}$, $\Delta = 0,51$.

	NERF		MUSCLE	
	Rhéobase	Chronaxie	Rhéobase	Chronaxie
<i>Expérience du 19 décembre 1925.</i>				
Bain Ringer, 30 minutes.	0,55	5	0,9	1,2
Bain CaCl_2 , 30 minutes.	0,28	1,7	2	5
Bain CaCl_2 , trente minutes.	"	"	1,9	5
<i>Expérience du 23 décembre 1925.</i>				
Normal.	0,79	5,5	0,55	4,5
Bain CaCl_2 , 1 heure.	1,2	3	0,6	8
Après 1 heure 30.	0,9	4	1,4	7
<i>Expérience du 6 janvier 1926.</i>				
Bain Ringer 25 minutes.	0,6	5	1,1	5
Bain CaCl_2 , 3 heures 15.	1,6	3	1,4	15
<i>Expérience du 14 janvier 1926.</i>				
(Cette expérience a été faite sur la patte symétrique de celle qui avait servi pour le KCl, même date.)				
Bain Ringer, 5 minutes.	1,4	6	0,7	8
Bain CaCl_2 , 15 minutes.	1,9	5,5	1,2	9
Bain CaCl_2 , 15 minutes.	2	5,5	0,9	14

Dans 10 expériences, exception faite de celle du 22 décembre, nous avons toujours eu une *augmentation de chronaxie du muscle*, l'excitabilité persistant longtemps.

Si l'on résume toutes ces expériences, on a :

Chronaxie normale	10	4	8	1,2	8	4,5	5	3	3,5
Chronaxie après CaCl^2	13	7	6-9	5	5	7	15	7	6
Moyenne : Chronaxie normale							5,2		
— Chronaxie après CaCl^2							9		
Soit une augmentation de 77 %.									

Nous avons fait quelques expériences avec des solutions pures ou plus concentrées en Ca, nous avons obtenu également une augmentation de chronaxie (sauf dans une expérience). Je ne donnerai pas ici le détail des expériences, voici les chiffres finaux :

Il faut noter que, malgré que la chronaxie varie en sens inverse sur le nerf et le muscle, et que nous ayons obtenu après un certain temps de bain un écart très notable entre le nerf et le muscle, nous n'avons jamais eu de curarisation. Le CaCl_2 , considéré par beaucoup d'auteurs comme un sel inhibiteur, n'a pas ce rôle.

En résumé, sur le muscle, nous retrouvons l'antagonisme entre le KCl et le CaCl_2 trouvé pour l'imbibition : *le KCl qui favorise l'imbibition diminue la chronaxie*, le CaCl_2 qui diminue l'imbibition élève la chronaxie.

Le KCl n'a pas d'influence sur la chronaxie nerveuse, alors que le CaCl_2 l'abaisse notablement.

V. Influence du LaCl_3 et CeCl_3 sur la chronaxie. — Nous nous sommes servi des solutions avec lesquelles nous avons étudié l'imbibition.

Solution de $\text{CeCl}_3 \Delta = 0,51$.

Expérience du 6 février 1926. (Chronaxie directe du gastrocnémien.)

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normal	0,6	5
Bain CeCl_3 , trente minutes	2,6	6
Bain de CeCl_3 , dix minutes	1,4	4
Bain de CeCl_3 , vingt-cinq minutes	3,5	4
Bain de CeCl_3 , quarante-cinq minutes	6	4

**Solution faite avec 1 cent. cube CeCl_3 normal,
5 cent. cubes Ringer, 5 cent. cubes eau distillée.**

Expérience du 8 février 1926.

$$pH = 5 \quad \Delta = 0,70.$$

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normal	0,7	3
Bain CeCl_3 , vingt-cinq minutes	0,8	11
Bain CeCl_3 , vingt minutes	0,9	5
Bain CeCl_3 , vingt-cinq minutes	3,5	4
Bain CeCl_3 , une heure	4,9	3

**CeCl³, 1 c. c. 5, solution normale
dans 10 cent. cubes Ringer (solution hypertonique).**

Expérience du 17 février 1926.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale.	0,7	7
Bain de CeCl ³ , quinze minutes.	0,6	7
— trente minutes.	0,4	13
— quinze minutes.	0,15	14
— trente-cinq minutes.	4	7
— vingt-cinq minutes.	Excitable seulement avec de très fortes intensités.	

Nous obtenons donc une *augmentation* de chronaxie (alors que nous avons une diminution de l'imbibition). Cette augmentation de chronaxie ne persiste pas toujours, même pour les solutions hypertoniques alors qu'elle persistait généralement pour le CaCl², mais qu'elle était moins forte.

La rhéobase monte progressivement.

Nous avons comparé l'action du chlorure de cérium à celle du chlorure de lanthane sur la patte isolée.

Expérience du 18 février 1926

(faite sur les deux gastrocnémiens symétriques du même animal).

Solution de CeCl³.

$$\Delta = 0,47 \quad pH = 5,1.$$

Solution normale CeCl ³	5 cent. cubes.
Ringer	8 cent. cubes.
Eau de fontaine	17 cent. cubes.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale.	»	»
Bain CeCl ³ , trente minutes.	0,23	4
— trente minutes.	1,5	4
— quarante minutes.	3	20
Et en inversant les pôles	2,5	15

Solution de LaCl³.

$$\Delta = 0,49 \quad pH = 5,1.$$

Solution normale LaCl ³	5 cent. cubes.
Ringer	8 cent. cubes.
Eau de fontaine	17 cent. cubes.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale	0,033	6
Bain LaCl ³ , quinze minutes.	2,1	6
— trente minutes.	3,2	4,5
— quarante minutes.	2,8	17

Dans cette expérience, on a pour les deux solutions une ascension de la chronaxie plus accentuée que dans les autres cas, en même temps que la rhéobase monte.

Mais la montée est exactement parallèle pour les deux solutions. Les expériences faites sur le chlorure de lanthane nous ont confirmé le parallélisme entre l'action du CeCl^3 et du LaCl^3 .

Nous avons, d'autre part, fait deux expériences en injectant la solution à la grenouille entière :

**Injection de 1 cent. cube solution demi-normale
de nitrate de cérium.**

Expérience du 29 janvier 1926.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normal	0,70	5,5
Après injection.	1,1	10
Deuxième détermination	1	9

Le sciatique de la patte en expérience devient inexcitable après l'injection, il semble qu'il y ait curarisation.

Injection dans le cœur de 0 c. c. 75 de solution normale de CeCl^3 .

Expérience du 18 février 1926.

Chronaxie normale.	5 millièmes de seconde.
Après injection.	11 millièmes de seconde.

Là aussi nous avons *augmentation de la chronaxie* absolument symétriquement.

Ces mêmes solutions nous avaient servi à comparer les imbibitions, dans les 2 cas, nous avons trouvé une légère perte de poids.

Si nous résumons les expériences de chronaxie sur le CeCl^3 , nous avons :

Chronaxie normale. . . :	5	3	2,2	7	4	5	5
Chronaxie après CeCl^3 . .	6 puis 4	11 puis 3	6	14 puis 7	15	10	11
Moyenne : chronaxie normale.	4,4 (augmentation : 130 %).						
Après CeCl^3 (première phase)	10,0						

On voit que, contrairement à ce que dit HÖBER, l'excitabilité

peut persister longtemps (au moins deux heures de bain) — la chronaxie augmente — et là aussi l'imbibition et la chronaxie se trouvent varier en sens inverse.

EXCITABILITÉ DU NERF. — Nous avons peu suivi la chronaxie du nerf. Nous avons seulement fait quelques expériences avec du chlorure de cérium de solution *normale* : avec cette solution très concentrée, il n'y a pas eu de variation systématique de la chronaxie nerveuse. On obtenait de légères variations, tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre. Ces expériences devraient être reprises avec des solutions plus étendues.

EN RÉSUMÉ :

1° Les divers cations étudiés modifient l'équilibre des colloïdes cellulaires, le potassium favorise l'imbibition, tandis que le calcium et les ions trivalents (ceux-ci dans une plus faible mesure) l'inhibent ;

2° Cette modification se retrouve sur l'excitabilité, le potassium diminue la chronaxie du muscle, tandis que le calcium, le lanthane et le cérium l'augmentent ;

3° Ces ions ont sur l'excitabilité nerveuse une action indépendante de celle qu'ils ont sur le muscle : le calcium diminue la chronaxie nerveuse, le K ne paraît pas avoir d'influence.

CHAPITRE III

INFLUENCE DU pH SUR L'IMBIBITION ET L'EXCITABILITÉ

Nous venons de voir l'influence de sels minéraux sur l'imbibition et l'excitabilité du muscle.

Nous avons été amenée, d'autre part, à étudier le rôle des acides et des alcalis, donc de la concentration en ions H sur ces phénomènes. Là aussi, nous avons retrouvé l'imbibition et l'excitabilité liées entre elles.

HISTORIQUE

L'influence des acides et des bases est, au point de vue de la physiologie musculaire, d'une importance primordiale.

D'abord, la façon dont le muscle se comporte en présence des acides, peut nous éclairer sur ses propriétés physico-chimiques; en outre, on sait que le travail du muscle a pour résultat une formation d'acide lactique. Cet acide lactique a-t-il un rôle dans la contraction? L'étude de l'action des acides sur le muscle peut peut-être nous renseigner sur le processus même de la contraction.

a) *Imbibition.*

ENGELMANN, en 1893, en trempant une corde de violon dans de l'acide lactique constatait qu'elle se raccourcissait. Peut-on assimiler le muscle à cette corde? On l'a cru pendant très longtemps.

LOEB (37) constatait en 1897 que si l'on ajoute à une solution de NaCl isotonique au gastrocnémien une petite quantité d'acide « le muscle absorbe des quantités d'eau considérables et la quantité d'eau absorbée augmente avec la concentration des ions H dans la solution » (l'acide divalent SO_4H^2 ayant une action équivalente à celle de HCl pour une concentration moitié).

FISCHER (38), en 1910, reprend systématiquement cette étude avec divers acides — HCl, CH_3COOH , et SO_4H^2 ; il corrobore les résultats précédents et trouve que le gonflement du muscle n'est pas le même suivant l'acide considéré, qu'il est analogue au gonflement de la fibrine pour ces mêmes acides.

FISCHER se sert de ces résultats pour interpréter l'œdème, qui serait provoqué par une accumulation d'acide dans les tissus. Toutes les influences qui occasionnent accumulation d'acide provoqueraient l'œdème.

BUGLIA (59), d'autre part, en 1909, plongeant des muscles dans une solution de NaCl à 7 ‰ additionnée de HCl ou de NaOH de quantité croissante (2 ‰, 10 ‰ et 50 ‰ d'une solution $\frac{\text{N}}{7}$) trouve une augmentation d'autant plus forte que la concentration en acide ou en alcali est plus élevée.

Donc les acides et les alcalis *favoriseraient l'imbibition.*

Cependant MOORE (60) dans un travail de 1912 ajoutait à une solution de Ringer de très petites quantités d'acide lactique; des gastrocnémiens plongés dans ces solutions *perdaient du poids*; il n'y avait gonflement que pour de plus grandes concentrations. Il se trouvait donc en désaccord avec les auteurs précédents. MOORE attribuait ce résultat au fait que ces concentrations faibles d'acide lactique ne tuent pas le muscle, alors que les précédents expérimentateurs avec les concentrations employées opéraient toujours sur un tissu mort. Il applique

ces résultats à réfuter les théories de FISCHER. Nous avons refait ces expériences que nous discuterons plus tard.

Mais le travail de MOORE a passé inaperçu et le gonflement du muscle dans les acides semble un fait bien établi sur lequel on s'appuie encore pour expliquer le mécanisme de la contraction musculaire : la contraction se produirait par suite du gonflement des fibrilles, celui-ci serait provoqué par la présence d'acide lactique.

Cependant, toutes les expériences précédentes sont faites selon une méthode assez grossière. Les travaux récents de SORENSEN, MICHAELIS, etc. apportèrent la notion du pH ; la mise au point de la méthode de mesure par l'électrode à hydrogène ou les colorants ont permis d'apporter beaucoup plus de finesse dans les recherches.

Je ne reviendrai pas sur cette méthode, maintenant connue de tous. On sait que le chiffre correspond à l'inverse du log. de la concentration en ions H et que le pH 7 correspond à la neutralité.

FISCHER, dont les travaux sont les plus complets parmi ceux dont je viens de parler, a opéré avec une concentration minima d' HCl de 0,00022 N, ce qui, d'après QUAGLIABELLO, correspondrait à un pH de 3,6, c'est-à-dire à une acidité très notable.

Et les travaux de HARDY, de LOEB, etc., *in vitro* ont prouvé combien la précision des mesures était nécessaire.

Leurs travaux sur les colloïdes ont montré que ceux-ci sont des corps *amphotères* capables de se combiner soit au radical acide, soit au radical basique d'un sel selon le pH auquel on opère. Pour un certain pH , ils ne se combinent ni à l'un ni à l'autre, ils ont là leur minimum de charge, le minimum de toutes les propriétés physiques, en particulier du gonflement, c'est le *point isoélectrique*.

Les colloïdes du muscle doivent présenter aussi ce minimum de gonflement. Les recherches à ce sujet ont été abordées tout récemment.

Quelques travaux ont été faits *in vitro* sur les protéines musculaires isolées par diverses méthodes. La détermination était basée sur l'observation d'une des propriétés caractéristiques du point isoélectrique : minimum de gonflement, optimum de la floculation, etc.

GRANSTRÖM (61) [1923] trouve pour la *myosine* des muscles de lapin et de chat un point isoélectrique au pH de 3,9 en moyenne.

WEBER (62) en 1925 trouve pour le lapin 6,8 environ et pour la grenouille 6 comme point isoélectrique du *myogène*. Pour la myosine, le point isoélectrique serait aux environs de 5.

WÖHLISCH et SCHRIEVER (63) également en 1925 préparant à partir de la substance musculaire 4 colloïdes trouvent des points isoélectriques correspondant à des pH allant de 3,3 à 5,4, selon la substance considérée.

QUAGLIARELLO (64) dans un travail en 1924 opérant sur des sucs cellulaires de muscle de chien séparant la myosine de la myoprotéine avait trouvé un point isoélectrique entre 5 et 4,5.

On voit que les résultats sont loin d'être concordants. Cela tient au fait que les auteurs employaient des muscles de différents animaux, et surtout isolaient les colloïdes par des procédés différents. Il y a au moins 2 protéines musculaires distinctes, peut-être plus. Il les faudrait bien définir.

Dans le travail de QUAGLIARELLO que je viens de citer, celui-ci a recherché aussi le point isoélectrique de gastrocnémiens entiers de grenouille, dont il observait le *minimum d'imbibition*. Il plongeait ces muscles dans des solutions tampons d'acide acétique acétate de soude ou d'acide lactique-lactate de soude allant du pH 7 au pH 3,4.

Il trouvait au bout de vingt-quatre heures un minimum d'imbibition pour les muscles trempés dans les solutions de pH 4,8 ou pH 5,2.

Il est important de noter que QUAGLIARELLO opérait sur des *muscles morts*. Afin « de n'avoir affaire qu'aux phénomènes d'imbibition » et que n'interviennent pas les phénomènes osmotiques, il tuait les muscles en les congelant au préalable dans du CO_2 . Ce point isoélectrique se rapporte donc aux protéines du muscle mort. QUAGLIARELLO conclut de son travail et des données des autres auteurs qu'il est impossible d'attribuer à l'acidité du muscle pendant le travail un gonflement provoquant la contraction. L'acidité est trop faible, ce serait une diminution de gonflement qu'on obtiendrait.

Citons aussi le travail de BOTTAZZI et de CARO (65) de 1925.

Ils ont déterminé le point isoélectrique du muscle (diaphragme du chien) en cherchant à quel pH la *résistance* est minima. C'est entre 4,6 et 5,1 qu'ils placent ce point.

Comme QUAGLIARELLO, enfin, VIOLE et LESCŒUR (66) en 1925 ont suivi l'imbibition de gastrocnémiens dans des solutions tampons de $PO_4K^+H^+$ et $PO_4Na^+H^+$, c'est-à-dire inaptes à conserver la vie du muscle. Ils ont étudié le pH entre 5 et 8, et trouvent pour les premières heures une imbibition plus faible pour pH 5, que pour pH 6, plus faible pour 6 que pour 7.

b) *Excitabilité.*

Bien peu de choses ont été faites jusqu'ici. Ceci s'explique : de même qu'on avait saisi seulement dans l'imbibition la phase où le muscle se gonfle fortement, de même on avait constaté seulement la perte de l'excitabilité sous l'influence des acides et des bases en concentration massive.

Citons les travaux de T. NEUGARTEN (67) de 1919, qui opérant sur le couturier de grenouille a trouvé que son excitabilité était plus rapidement détruite dans les solutions de Ringer dans lesquelles la concentration en ions H était élevée ou abaissée par addition de mélanges tampons que dans une solution neutre contenant également ce mélange. Il trouve que pour des excitations séparées la réaction alcaline diminue l'excitabilité du muscle plus rapidement que la réaction acide, et l'inverse se produit pour des excitations durables.

En 1920, GRANT (68), suivant la *contraction* du muscle et la *fatigue* constatait qu'entre le pH 9 et le pH 4, les variations de la concentration en ions H qui sont dans les limites physiologiques n'ont pas d'effet sur l'augmentation d'excitabilité. Au delà, des deux côtés, on a une diminution de la contraction du muscle et une fatigue plus prompte.

DE WAELE (69), en 1925, suit l'excitabilité par la mesure de la chronaxie, sur le gastrocnémien. Faisant des injections sous-cutanées d' $HCl \frac{N}{40}$, il trouve généralement une diminution de chronaxie, alors qu'il trouve une augmentation de chronaxie avec des injections alcalines. Il trouve les mêmes résultats pour le cœur.

Mais cette méthode ne donne aucune précision sur l'acidité vraie du milieu.

Enfin, II. FREDERICQ (70), la même année, suivant aussi l'excitabilité par la chronaxie α , sur le cœur de tortue irrigué par des liquides de pH différents, trouvé que la chronaxie augmentait lorsque la concentration en ions H augmentait.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES (71)

I. — *Imbibition.*

Nous avons étudié l'influence des variations de pH sur le muscle *vivant*.

Les solutions tampons employées par les auteurs que nous avons cités sont inaptes à conserver la vie des tissus.

Nous employions une solution de Ringer isotonique au muscle de $\Delta 0,50$ et de la formule suivante :

$$\text{NaCl } \frac{M}{7}, \text{ KCl } \frac{M}{1.000}, \text{ CaCl}_2 \frac{M}{1.000}.$$

Cette solution conserve bien l'excitabilité du muscle et maintient le poids du gastrocnémien aussi constant que possible.

Le pH voulu était obtenu, soit par addition d' HCl , soit par addition de $NaOH$. Les pH étaient déterminés par la méthode des indicateurs colorés de CLARKE (72).

Les solutions étaient faites à une unité de pH de distance : 7, 6, 5, 4, 3, 2.

Les muscles étaient plongés dans un bain de 20 cent. cubes de Ringer à un pH donné, et le liquide était généralement renouvelé toutes les demi-heures. Les capsules de porcelaine qui nous servaient de récipients ne cédaient, nous l'avons vérifié, ni alcali ni acide à la solution.

Nous ne cherchions pas à atteindre le maximum d'imbibition, mais seulement à comparer les poids des muscles plongés dans deux solutions différentes pendant le même temps.

Toutes ces expériences sur le pH ont été faites avec des gastrocnémiens séparés de l'animal.

Expérience du 26 octobre 1926.

pH DE LA SOLUTION	7		6	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	574	100	585	100
0,30	583	101,9	598	102,2
1	600	104,5	608	103,9
1,30	606	105,5	612	104,6
2	619	107,8	624	106,6
2,30	623	108,5	624	106,6

Expérience du 18 juin 1926.

pH DE LA SOLUTION	5		4	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	446	100	441	100
0,30	458	102,6	449	101,8
1	457	102,5	454	102,9
1,30	460	103,5	456	103,4
2	465	104,2	456	103,4
2,30	471	105,5	462	104,7
3	475	106,5	458	103,8
3,30	480	107,6	460	104,3

Expérience du 14 mai 1926.

pH	I				II			
	4		3		3		2	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
DURÉE DU BAIN en heures								
0	443	100	454	100	432	100	430	100
2	453	102,2	476	104	438	101,3	480	111
3	460	103	493	108	444	102,7	504	117

Quand nous comparons les solutions deux à deux, nous avons donc l'imbibition plus faible pour un pH plus faible, jusqu'au pH 4. A partir de ce point, si l'on continue à acidifier, on trouve une aptitude à s'imbiber plus grande quand le pH diminue.

Ces expériences ont été répétées de nombreuses fois, je ne donnerai pas le détail pour toutes. Voici (toujours groupés deux à deux, pour comparer les pattes symétriques) les poids pour cent obtenus après environ trois heures de bain.

Imbibition en fonction du pH .

pH					
7	6	5	4	3	2
111	103,7				
106	104				
108,5	106,5				
"	111	111			
"	106	105,4			
"	101,5	101,5			
105,4	"	102,1			
102,6	"	104,1			
107	"	107			
109,8	"	107,5			
"	"	107,4	101,4		
"	"	107,6	104,3		
"	"	107,1	108,2		
"	"	106,7	106,0		
"	"	104,8	101,1		
"	"	100,9	101,5		
"	"	102	102		
106,6	"	"	102,6		
"	"	"	93	100	
"	"	"	103	108	
"	"	"	"	102,7	117
"	"	"	"	114	122
108,2	"	"	"	"	120
103,1	"	"	"	"	118
Moyenne 106,9	Moyenne 105,4	Moyenne 105,5	Moyenne 102,3	Moyenne 106,1	Moyenne 119

On voit, dans ce tableau, et d'après la moyenne, que l'imbibition décroît du pH 7 au pH 4.

Il n'y a pas de différence d'imbibition appréciable entre le

pH 6 et le pH 3, mais nous avons presque toujours le minimum au pH 4. A partir du pH 3 l'imbibition se relève, et pour le pH 2 on a un gonflement très accentué. Le phénomène s'est montré assez net pour que nous n'ayons pas cru devoir faire beaucoup d'expériences dans cette zone.

Il nous faut noter que sur 18 expériences faites entre le pH 7 et le pH 4, nous en avons eu 4 (voir tableau ci-dessus) qui nous ont donné une légère différence en sens inverse. Mais la différence est très faible, et l'imbibition du tissu vivant est un phénomène assez complexe pour que nous ayons le droit de supposer que les deux gastrocnémiens ne se trouvaient pas dans les mêmes conditions initiales.

Résumé. — Si nous reprenons la moyenne des chiffres d'imbibition après trois heures de bain, nous trouvons :

pH 7	107
pH 6	105
pH 5	105
pH 4	102
pH 3	106
pH 2	119

(Voir la courbe page 68.)

Il est remarquable de voir que la courbe en fonction du pH a tout à fait la même allure que celle donnée par LOEB pour la gélatine et la conclusion normale est que les protéines du muscle se comportent vis-à-vis des acides comme les autres protéines; les lois physico-chimiques rendent parfaitement compte de cette action des acides.

Nous trouvons donc un minimum d'imbibition pour le muscle tout entier vivant aux environs du pH 4. Ce minimum doit correspondre naturellement au point isoélectrique moyen des protéines musculaires.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, le muscle contient sûrement plusieurs colloïdes dont le point isoélectrique doit être différent et c'est ce qui rend ce phénomène moins précis que pour une substance définie.

Nous rappelons que les auteurs cités précédemment trouvaient, pour les différents muscles et les différentes substances du muscle, un point isoélectrique situé entre pH 3,3 et pH 6.

QUAGLIARELLO, opérant par une méthode voisine de la nôtre, trouvait un point isoélectrique un peu plus élevé que nous à 5.

Les anciens auteurs, qui obtenaient toujours un gonflement sous l'influence des acides, opéraient évidemment avec des solutions trop concentrées en ions H au delà du pH 4.

Comme seul MOORE avait trouvé que, dans l'acide lactique en petites quantités, le muscle se « ratatine » et perd du poids, qu'il n'y a gonflement seulement que pour une grande quantité d'acide, je me suis demandé si justement MOORE n'opérait pas en deça du pH 4 et j'ai repris ses expériences soigneusement.

La solution la plus faiblement concentrée en ions H employée par lui était la suivante : Ringer 50 cent. cubes + 0 c. c. 2 acide lactique, 0,75 N.

Dans une telle solution, il trouvait, après trois heures de bain, une diminution de poids de 1,7, alors que dans le Ringer, le poids restait constant.

En fait, en refaisant cette solution, j'ai obtenu un liquide de pH 3, et, comme dans les solutions acidifiées par l'HCl, j'ai eu alors une légère augmentation de poids par rapport au Ringer neutre. Après trois heures de bain, j'ai eu les chiffres suivants :

GASTROCNÉMIEN dans le Ringer pH 7	SYMÉTRIQUE dans la solution d'acide lactique pH 3
—	—
102,5	103,5
107,4	108,2

Nous sommes donc là en désaccord avec MOORE. Mais il ne donne pas d'indication sur le Ringer qu'il employait; il se peut qu'il fût bicarbonaté et, par conséquent, fortement tamponné, de sorte qu'il a pu être quand même aux environs du pH 4.

Ces résultats sont d'une importance capitale en ce qui concerne la théorie de la contraction musculaire.

L'acide lactique ne peut être la cause du gonflement du muscle en activité, puisque avec la rigidité de fatigue, le pH du muscle ne descend pas au-dessous de 6 ou 5,8 (VERZAR) [73], c'est-à-dire qu'on se *rapproche* du point isoélectrique sans l'atteindre.

Dans ces conditions, il est impossible d'attribuer à l'acide lactique le gonflement du muscle tout entier.

Il faut donc rechercher ailleurs la cause de la contraction. Disons en passant que HILL a été amené à faire une autre hypothèse, d'après laquelle certains des colloïdes du muscle atteindraient le point isoélectrique, où ils changeraient de consistance, et passeraient à l'état de gel. Mais il faudrait alors considérer que l'acide lactique se forme en des points séparés du muscle.

A cette modification dans l'imbibition, ou pour parler plus correctement dans l'aptitude à s'imbiber, correspond-il une modification dans l'excitabilité? Voyons ce qui se passe quand on varie le pH du milieu dans lequel se trouve le tissu excitable.

II. — *Chronaxie.*

Nous nous sommes servi des solutions avec lesquelles nous suivions l'imbibition aux différents pH . Le dispositif expérimental était celui que nous avons décrit au début.

Voici d'abord comme vérification préalable les variations d'excitabilité dans le Ringer de $pH 7$:

CHRONAXIE normale	CHRONAXIE après bain Ringer $pH 7$
—	—
3,8	3,5
2,4	2,8
2,8	2,3

Donc, dans le Ringer neutre, changement très peu sensible, pratiquement nul.

$pH 6$:

Expérience du 12 juin 1926.

La solution étudiée n'est pas donnée en bain, mais versée goutte à goutte sur le muscle, en instillation.

La rhéobase se trouve toujours exprimée en vingtièmes de volts, la chronaxie en centièmes de microfarads.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale.	2,7	2,9-3
Après première instillation	3,6	3,4
Après deuxième instillation	»	3,4
Après quatrième instillation	»	3,8-4
Après cinquième instillation	»	3,9

Expérience du 17 juin 1926.

	CHRONAXIE
Normale	10
Après bain, deux minutes	10
Après bain, quinze minutes.	10

Expérience du 26 juin 1926.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale	2,3	1,0
Après instillation.	2,3	1,2

Ici encore, différence peu sensible dans le sens de la montée.

pH5 : Pour le pH 5, nous n'avons fait que deux expériences, dont voici les résultats :

CHRONAXIE normale	CHRONAXIE après bain
2,7	2,8
2,2	2,8

Toujours une légère augmentation de chronaxie.

pH4 :

Expérience du 5 juin 1926.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale	1,5	5
Instillation Ringer pH 4, après deux minutes.	1,5	12
Puis	1,4	10
Deuxième instillation	1,4	13
Puis	1,4	10
Patte symétrique :		
Normale	0,6	5
Bain Ringer pH 4, une heure.	0,4	20
Puis	0,8	13

Ces deux expériences accusent une augmentation de chronaxie très marquée pour le pH 4 (alors que nous trouvions ici le minimum d'imbibition).

On voit que pour un bain ou pour une instillation faite goutte

à goutte sur le muscle, on obtient les mêmes résultats, la chronaxie étant toutefois plus élevée par le bain prolongé.

Expérience du 12 juin 1926.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale.	4,8	2,9
Instillation pH 4	4,8	5
Deuxième instillation.	5,2	8

La patte symétrique avait été instillée de Ringer pH 6 (voir l'expérience plus haut, la chronaxie initiale étant la même, elle était montée à 3,9 — 4), donc il y a bien une action beaucoup plus intense du pH 4.

Sur les 9 expériences que nous avons faites avec le Ringer de pH 4, une seule nous a donné une chronaxie inchangée, restant invariablement à 5 après plusieurs bains d'une demi-heure.

Dans toutes les autres, avec des bains ou des instillations, nous avons obtenu des augmentations de chronaxie très accusées.

Voici tous les chiffres obtenus. (Ce sont les augmentations moyennes que je note, car on peut voir, par exemple dans le procès-verbal du 5 juin, que l'on n'atteint pas toujours un chiffre absolument fixe.)

CHRONAXIE normale	CHRONAXIE après bain pH 4
5	5
5	20
5	12
5	10
2,9	8
2,5	3,5
5	8,5
5	12
2,3	3,2
Moyenne . . 4,4	8,5

Ainsi, l'excitabilité est très diminuée, *la chronaxie est très augmentée*, au pH 4, point que nous avons considéré pour l'imbibition être le point isoelectrique et qui donnait le minimum d'imbibition.

$\rho H 3$: Nous avons fait 2 expériences seulement au $\rho H 3$.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
<i>Expérience du 11 juin 1926.</i>		
Normale	1,3	3,5
Après instillation	1,6	3
Deuxième instillation	1,8	2,5
Troisième instillation	1,8	2,5
Lavage Ringer $\rho H 7$	1,5	3,5
<i>Expérience du 30 juin 1926.</i>		
Normale	0,7	5,5
Instillation	0,7	4,5
Deuxième instillation	0,7	4
Troisième instillation	1	4

Ces deux expériences indiquent un abaissement de la chronaxie. Donc, l'augmentation trouvée par le $\rho H 4$ était bien un *maximum* de chronaxie.

$\rho H 2$ ⁽¹⁾.

Expérience du 29 mai 1926.

Ici aussi, nous avons procédé par bain, mais d'une minute seulement.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale	1,7	3,5
Bain, une minute	1,7	5
Puis	1,8	7 (égalité polaire).
Deuxième bain	4,5	8
Puis	5	8 (inversion polaire).

Avec cette solution en bain, la chronaxie monte, la rhéobase aussi, on a inversion polaire, le muscle s'empoisonne.

En donnant le Ringer en instillation, voici ce qu'on obtient :

Expérience du 2 juin 1926.

	RHÉOBASE	CHRONAXIE
Normale	2	2,7
Instillation $\rho H 2$	(Croît).	2
Deuxième instillation	(Croît).	2,7
Puis	7,5	3

(1) Dans quelques expériences, nous avons suivi la chronaxie du *nerf* à ce ρH acide, nous avons obtenu une excitabilité inchangée.

Expérience du 26 juin 1926. (Rhéobase non notée.)

	CHRONAXIE
Après Ringer, pH 6	3
Instillation pH 2.	2
Deuxième instillation	2
Troisième instillation	3,5
Puis	5,5
Puis	8

Le gastro-symétrique dont la chronaxie initiale était de 5 est instillé du Ringer pH 4, la chronaxie monte *progressivement* à 12.

Ainsi, nous nous trouvons en présence d'une action semblable à celle du chlorure de potassium, action à deux phases : 1° diminution de chronaxie, puis 2° augmentation et finalement inexcitabilité, la rhéobase montant. Quand on opère d'une façon trop violente, on a seulement la seconde phase. En instillation, on a *toujours* la première phase.

Voici les chiffres de toutes les expériences, Ringer pH 2, en instillation :

CHRONAXIE normale	APRÈS instillations	APRÈS instillations renouvelées
4	8	2,5 (expérience en sens inverse).
3,5	3	7
3,5	2,5	5
2,7	2	2,7
2,7	1	2
3,5	2	9
2,8	2,1	»
5	3,5	»

Si nous prenons la première phase où le muscle n'est pas empoisonné, nous trouvons un *abaissement* très net de chronaxie au pH 2, alors que la courbe d'imbibition accusait un relèvement brusque.

Nous avons fait deux expériences en injectant sous la peau de l'animal entier le Ringer acidifié de pH 2. Dans ce cas, nous ne savons évidemment pas à quel pH précis se trouve le sang qui irrigue le muscle puisque le Ringer se trouve dilué et que le sang renferme des substances tampons.

Nous avons eu les deux fois abaissement de chronaxie :

Expérience du 15 juin 1926.

Injection à l'animal entier de 1 cent. cube Ringer pH2.

Chronaxie normale	5
Quinze minutes après l'injection	3
Trente minutes après l'injection	3,5
Quarante minutes après l'injection	5
On fait alors instillation directe sur le muscle de la même solution	3-3,5

Dans une seconde expérience, la chronaxie est passée de 5 à 3,6, chiffre qui s'est maintenu une demi-heure. Donc, nous obtenons ici cette même diminution de chronaxie.

Si nous faisons la moyenne des différents résultats obtenus, en opérant sur le muscle directement, nous avons les chiffres suivants :

Moyenne des variations de chronaxie en fonction du pH.

pH	CHRONAXIE normale	CHRONAXIE après Ringer	DIFFÉRENCE p. 100
2 (1)	3	2,1	— 30
3	4	3,25	— 18
4	4,4	8,5	+ 93
5	2,4	2,8	+ 16
6	4,6	5,0	+ 8
7	3,0	2,8	+ 6

Des expériences faites avec ces mêmes solutions sur l'excitabilité du cœur de grenouille, nous avaient donné les mêmes résultats (71).

Expérience du 2 juillet 1926.

	CHRONAXIE en centièmes de secondes
Bain pH7	4,5
Puis pH3	2,5
Puis pH4	6,9
Puis 7	4,2
Puis 2	2,1

(1) Nous croyons avoir le droit d'écarter pour faire notre moyenne au pH2 l'expérience en sens contraire dont le chiffre très différent fausserait le sens véritable du phénomène en donnant respectivement une chronaxie de 3,1 et de 2,8.

Ainsi, nous avons un *maximum très net de chronaxie* au $pH\ 4$ alors que nous trouvons un *minimum d'imbibition*. La courbe des deux phénomènes montre qu'ils sont exactement inverses ;

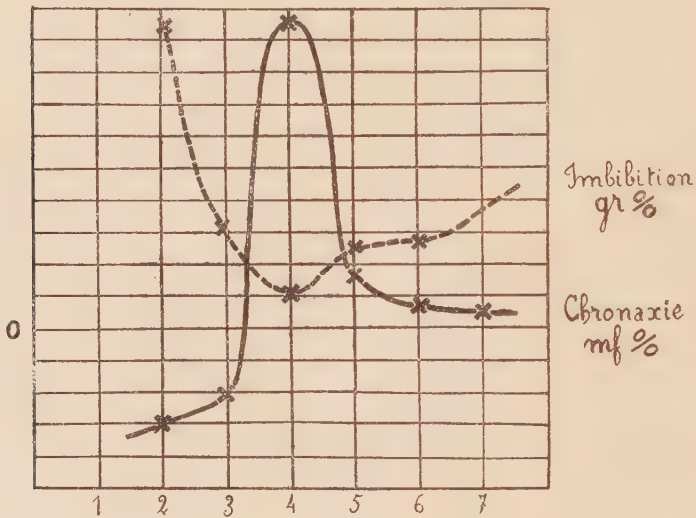


FIG. 4.

toutefois le maximum de chronaxie est plus net encore que le minimum d'imbibition (fig. 4).

Le $pH\ 4$ est donc bien le *point isoélectrique* des protéines musculaires.

Nous trouvons là le minimum des propriétés physiques du muscle, et le minimum d'excitabilité (maximum de chronaxie). Il semble y avoir une liaison évidente entre l'état physico-chimique du muscle et son excitabilité, et l'aptitude à s'imbiber du muscle et la chronaxie varient en sens inverse sous l'influence des variations de pH .

CHAPITRE IV

ACTION DE L'EXTRAIT D'AMANITA MUSCARIA ET DE LA CHOLINE SUR L'IMBIBITION ET L'EXCITABILITÉ

Nous avons vu au début de ce travail, que M. et M^{me} LAPICQUE avaient étudié l'influence de quelques poisons sur l'imbibition et la chronaxie. C'est ainsi qu'ils ont constaté que pour le curare, la physostigmine, la vératrine, la spartéine (19) et la nicotine (22), il y avait liaison entre l'excitabilité et la perméabilité, les poisons qui augmentent la chronaxie diminuant toujours l'imbibition et *vice versa*.

Nous avons étudié à ce point de vue l'extrait du champignon vénéneux « *Amanita muscaria* » préparé au laboratoire par M. LAPICQUE, soit simplement en pressant le champignon à travers une mousseline, soit en le lavant avec de l'alcool. Cet extrait, outre la muscarine, peut contenir de la choline, également présente dans l'*Amanita*. Nous n'avons pas pu nous procurer de muscarine pure dans le commerce pour comparer son effet à celui de l'extrait, mais nous avons recherché ensuite l'action de la choline isolée sur le muscle (74).

I. — ACTION DE L'EXTRAIT D'AMANITA MUSCARIA

a) *Imbibition.*

L'extrait est dilué dans 9 fois son volume de Ringer, le Δ de l'extrait étant 0,35, cette solution est très sensiblement isotonique à la solution de Ringer ordinaire.

Nous trouvons une augmentation de l'imbibition dans ces trois expériences. Une seule expérience faite avec un

Expérience du 6 novembre 1926.

DURÉE DU BAIN en heures	MUSCARINE		RINGER	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	300	100	315	100
0,15	310	103,3	321	101
0,35	316	105	325	103
1	322	107	325	103
1,30	329	100	331	105
2	335	111	334	106

Expérience du 10 novembre 1926.

DURÉE DU BAIN en heures	ANIMAL I				ANIMAL II			
	MUSCARINE		RINGER		MUSCARINE		RINGER	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	693	100	693	100	686	100	684	100
0,30	703	101	698	100	712	103	690	100
1	717	103	699	100	628	106	690	100
1,30	729	105	702	101	741	108	688	100
2,30	733	105	713	102	757	110	697	102
3	744	107	709	102	767	111	695	101

extrait alcoolique nouveau ne nous a pas donné de différence dans l'imbibition, mais avec ce même extrait, nous n'avons pas trouvé non plus de variations de chronaxie.

Voici les chiffres obtenus en fin d'expérience :

MUSCARINE	RINGER
111	106
105	105
107	102
111	104
Moyenne. . 108	104

Le rôle de l'extrait de l'*amanita muscaria* sur l'imbibition est parfaitement net : *diminution d'imbibition*.

b) *Chronaxie.*

Nous étudions en même temps son action sur l'excitabilité du muscle et du nerf :

Expérience du 30 octobre 1926.

On injecte 1 cent. cube de l'extrait sous la peau de l'animal.

	NERF Chronaxie	MUSCLE Chronaxie
Avant l'injection.	5	5
Après l'injection, deux heures après. . .	3	2,5

Extrait d'Amanita Muscaria de $\Delta = 0,20$ (1 cent. cube.)

Expérience du 28 octobre 1926. (Animal entier.)

	NERF	MUSCLE
Normal	5	5
Instillation sur le nerf et sur le muscle. . .	2,7	2,5
Puis.	2,2	2,5
Après trente minutes.	»	3

Expérience du 19 novembre 1926.

Instillation directe sur nerf et muscle.

	NERF	MUSCLE
Normal	5	5
Après instillation.	3,5	5
Puis.	2,6	3,2

Expérience du 18 novembre 1926.

Instillation sur le muscle

Normal.	5
Après muscarine	4
Puis	2

Résumé de toutes les expériences.

NERF		MUSCLE	
Normal	Après injection	Normal	Après injection
2,2	0,4	5,2	5
5	3,2	5	3
3	3	5	2,5
»	»	5	2,5
5	2,6	5	3,2
»	»	5	2
Moyenne 3,0	Moyenne 1,5	Moyenne 5	Moyenne 3

Nous avons négligé systématiquement les expériences faites avec la solution qui ne donnait ni différence d'imbibition ni modification de la chronaxie.

Les 6 expériences citées montrent un fort abaissement de la chronaxie correspondant à la diminution d'imbibition. Ainsi, sur l'extrait d'*amanita muscaria*, nous avons vérifié encore une fois cette relation.

Sur le nerf, l'extrait d'*amanita muscaria* donne un abaissement de chronaxie parallèle à celui du muscle.

Rappelons que WALLER (76), en 1908, avait trouvé que, sous l'influence de la muscarine synthétique, la hauteur de la *contraction* musculaire augmentait d'abord, puis diminuait et il avait considéré la muscarine comme antagoniste de l'*atropine*. Nous savons maintenant, d'après le travail de M. LAPICQUE et C. VEIL (76) que l'*atropine augmente la chronaxie* du muscle, je viens de montrer que la muscarine la diminue. Ainsi en nous plaçant, non plus au point de vue de la contraction, mais de la chronaxie, nous retrouvons cet antagonisme et nous sommes d'accord avec WALLER.

II. — ACTION DE LA CHOLINE

a) *Imbibition.*

Nous avons étudié l'action de la choline isolée sur l'imbibition, nous avons obtenu un phénomène de même sens qu'avec la muscarine :

Expérience du 1^{er} février 1927.

Chlorhydrate de choline 1 % dilué dans 50 % de Ringer.

DURÉE DU BAIN en heures	CHOLINE		RINGER PUR	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	764	»	751	»
0,30	817	»	776	»
1	838	»	794	»
2,20	900	118	828	110

On a ici augmentation d'imbibition, mais le Δ de la solution de choline n'était pas connu.

Expérience du 3 février 1927.

DURÉE DU BAIN en heures	CHLORHYDRATE DE CHOLINE 2 % PUR, $\Delta = 0,50$		RINGER	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	997	»	913	»
1,45	1.085	»	987	»
3,10	1.142	116	1 038	113

Enfin, dans deux autres expériences, nous avons obtenu, après 2 h. 55 de bain, les augmentations de poids suivantes :

CHLORHYDRATE DE CHOLINE (2 %, 10 cent. cubes + Ringer 10 cent. cubes)	RINGER PUR
—	—
115	107
110	107

Ainsi, nous avons encore *augmentation de l'imbibition sous l'influence du chlorhydrate de choline*, comme nous l'avions sous l'influence de l'extrait d'*amanita muscaria*.

b) *Chronaxie.*

CLARKE (77), dans une note de 1926, signale sur le cœur et les muscles abdominaux de grenouille un antagonisme entre l'*acétylcholine* et l'*atropine*. Nous trouvons aussi diminution de chronaxie sur le muscle.

Solution de chlorhydrate de choline 2 %.
10 cent. cubes + Ringer 10 cent. cubes; $\Delta = 0,50$; en instillation.

Expérience du 14 février 1927.

	NERF	MUSCLE
	—	—
Normal	3,5	6
Après instillation.	2,5	3

En injectant la solution de chl. de choline à l'animal entier, nous obtenions le même résultat, la chronaxie du nerf étant passée dans deux expériences respectivement de 4 à 2,2 et de 4 à 2,5, tandis que celle du gastrocnémien descendait dans la première de 4,5 à 3, dans la seconde de 6 à 3.

Résumé : Ainsi, nous avons, pour le chlorhydrate de choline pur, un résultat analogue à celui que nous obtenions pour l'extrait d'*amanita muscaria* : augmentation d'imbibition, diminution de chronaxie du muscle, ce qui confirme, une fois de plus, la relation entre l'imbibition et la chronaxie.

En outre, ces poisons diminuent la chronaxie nerveuse.

CHAPITRE V

ACTION DE LA TEMPÉRATURE SUR L'IMBIBITION

Nous n'avons étudié l'action de la température que sur l'imbibition (78), l'excitabilité en fonction de la température ayant été déjà bien étudiée par L. et M. LAPICQUE et G. FILON (79) [nous en parlerons plus loin].

BUGLIA (59), dans son travail de 1909, a étudié l'influence de la température sur l'imbibition des gastrocnémiens plongés dans du NaCl à différentes concentrations. Il trouvait que jusqu'à 30° le muscle se comporte « comme à la température ordinaire »; de 30 à 80° il constatait une diminution de poids. Mais ses pesées étaient faites seulement après deux heures de bain.

MEIGS (48), en 1910, reprenait cette question d'une façon plus précise en employant comme objet d'expérience le couturier de grenouille plongé dans l'eau distillée.

Il trouve que le muscle frais prend l'eau moins rapidement à 0° qu'à 20° pendant les cinq premières minutes, après quoi l'augmentation de poids est plus grande aux basses températures; le couturier vivant gonfle plus rapidement à haute température, mais, au bout de cinq minutes, d'après MEIGS, les membranes seraient détruites et le muscle mort.

LAUGIER et BÉNARD (49), en 1911, constatent également, en comparant des gastrocnémiens plongés dans l'eau distillée à 13 et à 37°, que pour le muscle à la température la plus élevée, l'augmentation de poids est plus rapide au départ, le maximum

plus précoce est plus bas, et la perte de poids se fait avec une vitesse plus grande.

Comme dans l'eau distillée, le muscle meurt très rapidement, il était intéressant de reprendre ce travail en immergeant des muscles dans des solutions conservant l'excitabilité. Nous nous sommes servi de la solution de Ringer que nous employions précédemment, soit pure ($\Delta=0,50$), soit diluée de moitié.

Les températures moyennes (16 ou 18°) étaient celles du laboratoire. Pour obtenir de basses températures, nous faisons plonger les éprouvettes de verre neutre où se trouvait le Ringer dans une enceinte bien isolée contenant de la glace fondue renouvelée fréquemment (0°) ou un mélange d'eau et de glace fondue (4°). Un thermomètre à demeure dans le Ringer nous assurait que la température était bien constante. Enfin, pour les températures élevées (32°), nous mettions les capsules contenant le Ringer dans une étuve à gaz réglée avec soin.

Une fois que la solution avait atteint la température voulue, on y plongeait les gastrocnémiens devant servir à l'expérience.

a) Ringer isotonique : On sait que, dans cette solution, le poids du muscle reste à peu près constant à la température ordinaire. Il n'y a pas de différence sensible dans l'imbibition quand on fait varier la température.

Après deux heures de bain dans des solutions respectivement à 4° et à 18°, nous obtenions les poids suivants pour les deux gastrocnémiens symétriques du même animal :

4°	18°	SENS DE LA DIFFÉRENCE DE POIDS DU GASTROCNÉMIEN A 18°
—	—	—
106	113	+
100,7	104	+
109	106	—
103	103	=
102	102,7	=
100	100	=
99	96	—
106	104	—
108	110	+

Il n'y a donc vraiment aucune différence appréciable pour ces deux températures.

A 18 et 32°, la différence d'imbibition entre les deux muscles est plus apparente ; nous avons eu la différence toujours dans le même sens dans toutes les expériences.

Voici les poids obtenus après une demi-heure de bain :

18°	32°
103,3	106
103	105
101,4	101,6
101,5	103,7
101,1	102,3
100	100
101,7	103
Moyenne. . 101,6	103

Nous avons donc, après une demi-heure de bain, une *augmentation d'imbibition* à température élevée.

b) **Ringer hypotonique** : Pour pouvoir mieux suivre le phénomène, nous avons dilué la solution de Ringer de moitié. On a alors une solution hypotonique dans laquelle le muscle gonfle, mais où il reste néanmoins excitable longtemps.

Expérience du 1^{er} décembre 1926.

DURÉE DU BAIN en heures	0° — 1°		16°	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	647	100	624	100
0,15	675	104	710	113
0,30	706	109	748	119
1	748	115	788	125
1,40	775	119	823	132
2,10	809	125	825	132
3,40	860	132	904	144

Donc, imbibition nettement plus forte dans la solution à température la plus élevée.

Résultat de toutes les expériences de comparaison entre 0 et 16°.

Poids après deux heures de bain :

	0°	16°
	—	—
	124	128
	121	124
	125	132
	120	126
	121	122
	—	—
Moyenne . .	122	126

Nous avons donc toujours un gonflement plus fort à 16° qu'à 0°.

Entre 4 et 18°, les comparaisons nous ont donné les mêmes résultats.

Expérience du 14 décembre 1926.

DURÉE DU BAIN en heures	4°		18°	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	725	100	689	100
0,15	762	105	730	106
2,45	865	119	852	123
3,15	883	121	860	124
3,45	891	122	874	126
4,15	907	125	882	128
4,45	921	127	894	129
5,15	931	128	898	130
5,45	937	129	911	132
6,15	935	129	921	133

Donnons une autre expérience où l'on a mieux suivi le début du phénomène :

Expérience du 15 janvier 1927.

DURÉE DU BAIN en heures	4°		18° — 20°	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	775	100	803	100
0,30	850	109	900	112
1	899	116	965	120
1,30	949	121	1.010	125
2	970	125	1.036	129
2,30	995	128	1.044	130

Nous avons toujours une imbibition plus forte à 18° qu'à 4° avec le Ringer dilué.

La différence d'imbibition entre les deux muscles s'établit en une demi-heure ou une heure et reste à peu près constante pendant trois ou quatre heures. On peut même voir dans l'expérience du 14 décembre que nous citons, les muscles gonfler parallèlement avec une différence de poids à peu près constante de 4 % pendant de longues heures.

Pour faire la moyenne, nous avons pris les poids après deux heures, alors que cet écart maximum est toujours établi.

Voici les chiffres obtenus après deux heures de bain :

4°	18°
120	133
119	122
125	131
125	129
124	124
125	129
124	130
126	129
Moyenne . .	124
	128

Sauf dans une expérience où nous avons eu égalité, nous

DURÉE DU BAIN en heures	18°		32°	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
<i>Expérience du 19 janvier 1927.</i>				
0	464	100	493	100
0,15	505	108	563	114
0,30	531	114	583	118
1	562	121	567	115
1,30	581	125	531	107
2	606	130	545	110
2,30	631	136	530	107
<i>Expérience du 11 décembre 1926.</i>				
0	615	100	609	100
0,15	665	108	672	110
0,45	712	115	723	118
1	732	119	721	118
1,30	763	124	709	116

avons toujours augmentation d'imbibition avec la température.

Voyons ce qu'il se produit à température élevée dans le tableau précédent.

Ici, le phénomène est le même ; mais à la température de 32°, l'augmentation de poids en fonction de la durée du bain s'arrête brusquement et la courbe redescend rapidement.

Je retrouve donc une courbe analogue à celle qu'indiquent LAUGIER et BÉNARD pour l'eau distillée : ascension plus rapide, maximum plus bas et beaucoup plus précoce.

Si l'on considère le maximum absolu de la courbe (voir fig. 5), on est en droit de dire que l'imbibition est plus faible à haute température qu'à la température ordinaire ou aux basses températures.

Si l'on considère, au contraire, le début du phénomène, le coefficient angulaire à l'origine de la courbe, on peut dire que l'imbibition est manifestement plus grande.

Après une demi-heure de bain, voici l'imbibition à 48° et à 32° sur les deux gastrocnémiens symétriques :

Durée du bain : trente minutes.

48°	32°
—	—
111	115
111	114
111	117
112	114
113	115
109	110
115	118
111	120
114	118
Moyenne . . 111	120

Ainsi, dans les premiers temps de l'expérience, l'imbibition, comme nous l'avait fait prévoir nos résultats sur le Ringer de $\Delta = 0,52$, est toujours plus forte à haute température.

Et ce que nous considérons, nous l'avons déjà dit, ce n'est nullement le maximum d'imbibition, mais *l'aptitude à s'imbiber* du muscle ; *elle est plus grande à haute température.*

D'autre part, à 32°, le muscle reste excitable beaucoup moins longtemps qu'à la température ordinaire. Nous avons

trouvé que la perte de l'excitabilité correspond à peu près au maximum de la courbe.

Expérience du 26 janvier 1927.

DURÉE DU BAIN en heures	32°	
	Poids en milligr.	Poids en milligr.
0	571 Excitable (normal).	597 Excitable (normal).
0,15	629 Excitable.	658 Excitable.
1	654 Faiblement excitable.	688 Très faiblement excitable.
1,15	667 Inexcitable.	693 Inexcitable.
1,30	684 Inexcitable.	681 Inexcitable.
1,45	682 Inexcitable.	676 Inexcitable.

Le muscle, quand il est vivant, s'imbibe donc plus à température élevée. Le muscle mort, au contraire, s'imbibe moins à

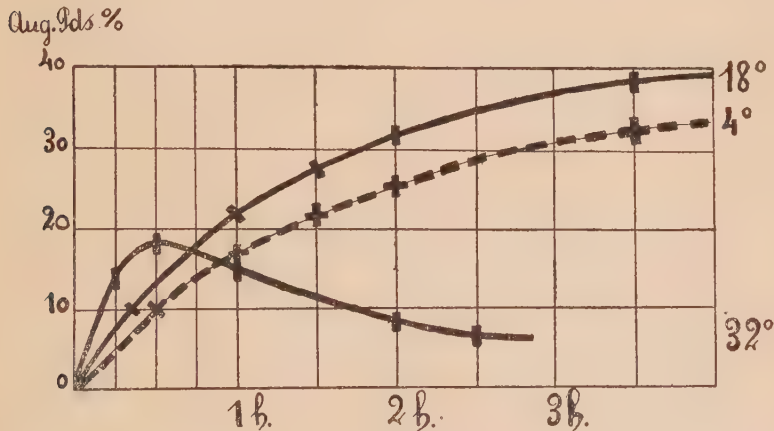


FIG. 5.

température élevée, ce qui explique la brusque descente de la courbe coïncidant avec la mort.

MEIGS signalait déjà, dans le travail cité plus haut, que dans l'eau distillée le muscle vivant gonfle plus rapidement à haute température, alors que c'est le contraire pour le muscle mort. Nous avons retrouvé le même phénomène.

Voici deux expériences faites sur le muscle mort :

Expérience du 27 janvier 1927. (Muscles rendus rigides par la chaleur.)

DURÉE DU BAIN en heures	2°		32°	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	746	100	726	100
0,15	772	103	712	98
0,30	792	106	708	98

*Expérience du 28 janvier 1927.
(Muscles abandonnés vingt heures. Inexcitables.)*

DURÉE DU BAIN en heures	17°		32°	
	Poids en milligr.	Pourcentage du poids	Poids en milligr.	Pourcentage du poids
0	610	100	574	100
0,40	662	108,5	620	108
0,25	699	114	650	113
0,40	726	119	665	115

Alors que nous avons toujours une augmentation de poids plus considérable à 32°, ici nous avons dès le début une diminution de poids ou un gonflement légèrement inférieur.

Le muscle mort se comporte autrement que le muscle vivant, nous devons en conclure que les colloïdes qui le composent s'altèrent.

Au point de vue qui nous intéresse particulièrement dans ce travail, nous constatons que le muscle vivant s'imbibé plus à température élevée.

Rappelons que les travaux de L. et M. LAPICQUE et G. FILON (80) avaient montré que la *chronaxie des muscles s'abaisse* quand on élève la température.

Nous retrouvons donc encore, sous l'influence de la température, la relation entre l'excitabilité et la perméabilité.

G. FILON avait pu établir un Q_{10} pour la chronaxie (c'est-à-

dire le rapport des chronaxies à 10° d'intervalle), elle a montré qu'il est d'autant plus petit que les températures sont plus hautes.

Pour l'imbibition, il est impossible d'établir d'une façon précise un Q^{10} , les différences sont toujours de même sens, mais varient de façon trop sensible d'une expérience à l'autre.

•

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Toutes nos expériences faites sur le gastrocnémien de grenouille soumis à l'influence de facteurs divers se trouvent corroborer la loi énoncée par M. et L. LAPICQUE à propos des poisons : l'imbibition et la chronaxie sont liées. Un facteur qui augmente l'imbibition abaisse la chronaxie et *vice versa*.

Cations : Le cation K, qui augmente l'aptitude du muscle à s'imbiber diminue la chronaxie. Le cation divalent Ca et les trivalents Ce et La qui diminuent l'imbibition du muscle augmentent sa chronaxie.

Le rôle de ces cations sur l'imbibition s'explique non seulement par l'osmose, mais par leur action sur l'équilibre colloïdal du muscle. Il faut noter que, sous l'influence du K, nous avons, après la diminution de chronaxie, une remontée brusque si l'on prolonge l'expérience.

pH : Le pH influence grandement l'imbibition, diminution d'imbibition du pH 7 au pH 4, remontée brusque à partir du pH 3.

Ce minimum de gonflement au pH 4 correspond au point iso-électrique des colloïdes musculaires. Les protéines musculaires se comportent vis-à-vis du pH comme les protéines non vivantes. La chronaxie suit inversement les variations de l'imbibition : légère augmentation du pH 7 au pH 4, maximum très net au pH 4, et diminution ensuite, très accentuée pour le pH 2. Nous trouvons la même courbe d'excitabilité pour le gastrocnémien et pour le cœur.

Pour le *pH* 2, nous avons le même phénomène qu'avec le K : une seconde phase dans laquelle la chronaxie remonte. Cette ascension brusque est l'indice d'un empoisonnement.

Poisons : L'extrait d'*Amanita muscaria* et la Choline qui nous ont donné une augmentation de l'imbibition diminuent la chronaxie.

Température : On savait déjà que l'élévation de la température diminue la chronaxie; nous avons trouvé qu'elle favorise l'imbibition du muscle lorsqu'il est vivant.

Ainsi, tous les facteurs modifiant l'imbibition du muscle, facteurs agissant certainement non pas sur la pression osmotique, non pas sur les membranes musculaires plus ou moins hypothétiques, mais sur l'état *des colloïdes*, sur l'état des complexes colloïdaux, ont une action parallèle sur l'excitabilité.

Il semble donc que l'on puisse dire en général que les facteurs qui ont une action sur les colloïdes du muscle ont une action sur la chronaxie.

BIBLIOGRAPHIE

(SUIVANT L'ORDRE DES APPELS DE NOTES DANS LE TEXTE)

1. MAYER et SCHAEFFER : Recherches sur les constantes cellulaires. *Journ. de Physiol. et de Path.*, 1914.
2. LOEB : *Dynamique des Phénomènes de la Vie*, Paris, 1908.
3. HÖBER : *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Funfte Aufl.*, Leipzig, 1924, p. 534, et *Pfl. Arch.*, t. CVI, p. 599, 1905.
4. BIEDERMANN : *Sitzungsber d. k. k. Akadem. der Wissenschaft*, 84, III, 76. Vienne, 1880.
5. WÆLKEL : Die Beziehungen des Ruhestromes zur Erregbarkeit. *Pfl. Arch.*, t. X, 1921, p. 191, 200, 40.
6. R. LILLIE : On the connection between changes of permeability and stimulation. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XXIV, 1909, p. 14.
7. R. LILLIE : Relation of ions to contractile process. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XXIV, 1909, p. 459.
8. R. LILLIE : Antagonism between salts and anesthetics. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XXIX, 1912, p. 372; *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XXXI, 1912, p. 13, 223.
9. CROZIER (W. J.) : Cell penetration by acids. *Journ. of Gen. Physiol.*, t. IV, 1921-22, p. 723.
10. EMBDEN et ADLER, d'après G. EMBDEN : Chemismus der Muskelkontraktion. *Handbuch der Norm. u. pathol. Physiol.*, bd VIII, p. 440. Berlin, 1926.
11. MITCHELL et WILSON : Selective absorption of K by animal cells. *Journ. of Gen. Physiol.*, t. IV, 1921, p. 45.
12. MAC CLENDON : The increased permeability of striated muscle to ions during contraction. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XXIX, 1914.
13. L. DE CARO : Sulle variazioni della Resistenza elettrica dei Muscoli. *C. R. della R. Ac. de Lincei*, 1925, t. II, 1925, p. 515.
14. L. et M. LAPICQUE : Modifications de l'excitabilité des nerfs par les sels qui précipitent le Ca. *C. R. Biol.*, t. LXXVI, 1914, p. 230.
15. L. et M. LAPICQUE et R. LEGENDRE : Sur les altérations de la gaine de myéline produites par divers poisons nerveux. *C. R. Acad. des Sciences*, 2 juin 1914.
16. L. LAPICQUE : *L'excitabilité en fonction du temps*. Paris, 1926, p. 248.
17. L. LAPICQUE : *L'excitabilité en fonction du temps*, p. 183 et suivantes.

18. L. LAPICQUE : Alcaloïdes et lipoides : hypothèse sur l'activité physiologique des alcaloïdes. *C. R. Biol.*, t. LXXVI, 4 juillet 1914.
19. L. et M. LAPICQUE : Action de divers poisons musculaires sur l'inhibition du muscle. *C. R. Biol.*, t. LXXVII, 1914, p. 288.
20. L. et M. LAPICQUE : Variations d'excitabilité du muscle dans la curarisation. *C. R. Biol.*, t. LVIII, 1906, p. 991, et action du curare sur le muscle. *C. R. Biol.*, t. LXXII, 1912, p. 283.
21. L. et M. LAPICQUE : Curarisation par la vératrine, antagonismes dans la curarisation. *C. R. Biol.*, t. LXXII, 1912, p. 283.
22. M. LAPICQUE : Action de la nicotine sur l'excitabilité du muscle. Antagonisme vis-à-vis du curare. *Journ. de Physiol.*, t. XX, 1922, p. 448.
23. M. LAPICQUE : Corrélation entre l'imbibition du muscle et sa chronaxie. *Soc. de Biol.*, t. LXXXIV, 1920, p. 1033.
24. L. LAPICQUE : *L'excitabilité en fonction du temps*, p. 191.
25. L. LAPICQUE : Un nouveau pas vers la théorie de l'excitation électrique. *C. R. Biol.*, t. XCVI, 1927, p. 619.
26. L. LAPICQUE et H. LAUGIER : Accroissement de l'efficacité de l'excitation électrique par son interruption momentanée. *C. R. Biol.*, t. XCVI, 1927, p. 619.
27. L. LAPICQUE : *L'excitabilité en fonction du temps*, p. 294.
28. L. LAPICQUE : *L'excitabilité en fonction du temps*, p. 311.
29. WESSBERGE : Les variations de poids subies par les tissus musculaires et nerveux dans l'eau et les solutions salines. *Thèse Fac. Sc.*, n° 1594, 1918.
30. RINGER : *Journ. of Physiol.*, 1883, 1893 et 1896.
31. LOEB : *Dynamique des Phén. de la vie*, p. 144.
32. KOLLIKER : *Verhand. der Würzburger physical. Medizin Gesellsch.*, 1857.
33. OTTO NASS : *Pfl. Arch.*, t. II, p. 114, 1869.
34. OVERTON, d'après HÖBER : *Physikal. Chem.*, p. 470 et 484, 629, et *Pfl. Arch.*, t. CV, 1904, p. 176.
35. HÖBER : *Physical Chem.*, p. 631, et *Pfl. Arch.*, t. CLXXXII, 1920, p. 104.
36. ERNST GELLHORN : *Arch. Ges. Physiol.*, t. CC, 1923, p. 5, 583; *Arch. Ges. Physiol.*, t. XCVIII, 1925, p. 379; Gellhorn. *Neuere Ergebnisse der Physiologie*, Leipzig, 1926, p. 10, 50.
37. L. LAPICQUE : La cellule est-elle enveloppée d'une membrane semi-perméable? *Annales de Physiol.*, t. I, 1921, p. 85.
38. LOCKE : *Centralb. für Physiol.*, t. XV, 1902, p. 537.
39. POLIAKOFF : *Zeitschr. für Biol.*, t. XI, 1903, p. 23.
40. MATHEWS : Nature of chemical and electrical stimulation. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XI, 1904, p. 455.
41. R. JOSEPH et S. J. MELTZER : Contribution to our knowledge of the action of Na et Ca upon irritability of the muscle of the frog, *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XXIX, 1911, p. 1.
42. MINES : Observations on the influence of K et Ca. Chlorids on muscular excitability. *Journ. of Physiol.*, t. XXXVII, 1908, p. 408.
43. KEITH-LUCAS : On the rate of developement of the excitabilizing process in muscle and nerve. *Journ. of Physiol.*, t. XXXVII, 1908, p. 459.
44. LOEB et EWALD : Chemical stimulation of Nerves. *Journ. of Biol. Chem.*, t. XXV, 1916, p. 377.

45. M. LAPICQUE et J. WEILL : Emploi de la bobine d'induction pour les comparaisons de vitesse d'excitabilité. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVI, 1909, p. 355.
46. HÖBER : *Physik. Chem. der Zelle*, p. 634.
47. FISCHER : *Arch. für gesammte Physiol.*, t. CXXIV, 1908, p. 76.
48. MEIGS : Effects of distilled water on the weight of striated muscle. *Amer. Journ. of Physiol.*, t. XXVI, 1910, p. 191.
49. H. LAUGIER et H. BÉNARD : Contribution à l'étude des propriétés osmotiques du muscle. *Journ. de Physiol. et Path.*, t. XIII, 1911.
50. M. LAPICQUE et M. NATTAN-LARRIER : Actions antagonistes du calcium et du potassium sur l'imbibition et la chronaxie musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, 1926, p. 808.
51. COOKE : *Journ. of Physiol.*, t. XXIII, 1898, p. 137.
52. BIANCANI : L'imbibition cellulaire et le régime de l'eau dans la cellule. *Thèse de doctorat en médecine*. Paris, Éd. Médicales, 1924, p. 38 et 91.
53. LOEB : *Les Protéines*. Paris, 1924, chap. VIII.
54. A. OBRÉ : Action curarisante de la scopolamine. *Journ. de Physiol. et Path.*, 1914.
55. HÖBER : *Physik. Chem. der Zelle*, p. 659, et *Pfl. Arch.*, t. CLXXXII, 1920, p. 104.
56. ERNST BLUMENFELDT : Ueber der Einfluss von Kalium und Calciumsalzen auf die Erregbarkeit des Froschnerven. *Biochem. Zeitschrift*, t. CLVI, 1925, p. 236.
57. LOEB : *Dyn. des Phén. de la Vie*, p. 91; *Pfl. Arch.*, t. LXIV, 1897, p. 1, et t. LXXI, 1898, p. 457.
58. FISCHER : *Das Oedem*. New-York, 1910.
59. BUGLIA : Variations de poids du muscle plongé à différentes températures dans les solutions de NaCl ou additionnés de HCl ou NaOH en prop. variables. *Arch. Int. de Physiol.*, t. VIII, 1909, p. 273.
60. A. R. MOORE : Lässt sich ein Oedem durch den Säuregehalt der Gewebe erklären. *Pfl. Arch.*, t. CXXVII, 1912.
61. GRANSTRÖM : Notiz über den Isoelektrichpunkt. *Bioch. Zeitschr.*, t. CXXXIV, 1923, p. 589.
62. WEBER : Das Kolloidale Verhalten der Muskeleiweisskörper. *Bioch. Zeitschr.*, t. CLVIII, 1925, p. 443 et 476.
63. WÖHLISCH et SCHRIEVER : *Z. Biol.*, t. LXXXIII, 1925, p. 265.
64. QUAGLIARELLO : Imbibizione dei muscoli e teorie della contrazione muscolare. *Archivio di Sc. Biol.*, t. V, 1924, p. 443.
65. BOTTAZZI et L. DE CARO : Sulle Variazioni della Resistenza elettrica dei muscoli causate da diversi agenti fisici : (II). *Rendiconti della R. Acc. Nac. dei Lincei*, t. I, 1925, p. 573 et 635.
66. VIOLLE et LESCŒUR : Variation de l'hydrophilie musculaire en fonction des variations de l'acidité ionique. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, 1925, p. 425.
67. T. NEUGARTEN : Der Einfluss der H Ionenkonzentration und der Phosphorsäure auf Erregbarkeit und Leistung Fähigkeit des Muskeln. *Arch. die Gesammte Physiol.*, t. CLXXV, 1919, p. 94 et 108.
68. M. H. GRANT : Effects of varying the H ion concentration and of guanidine sulfate on the excitation of the frog. *Journ. Physiol.*, 1920, p. 54.

69. DE WAELE : Action de l'acidose et de l'alcalose sur la chronaxie des muscles squelettiques et cardiaques. *C. R. Biol.*, t. XCH, 1925, p. 1038.
 70. H. FRÉDÉRICQ : La chronaxie du cœur isolé de tortue, irrigué par des liquides de pH différents. *Arch. Int. de Physiol.*, 30 novembre 1925.
 71. M. LAPICQUE et M. NATTAN-LARRIER : Modifications de l'imbibition et de la chronaxie du muscle strié suivant les variations de pH. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, 1926, p. 450.
 72. CLARKE : *The determination of Hydrogen Ions*. Baltimore, 1922.
 73. VERZAR : Untersuchungen zur Säuretheorie der Muskelkontraktion. *Arch. Néerl. de Physiol.*, t. VII, 1922, p. 69.
 74. M. LAPICQUE et M. NATTAN-LARRIER : Influence du suc d'Amanita Muscaria sur l'excitabilité du muscle et son imbibition. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVI, 1927, p. 935.
 75. WALLER : Action of some alcaloids upon striated muscle. *Journ. of Physiol.*, t. LXXXI, 1908.
 76. M. LAPICQUE et C. VEIL : Action de l'atropine sur le muscle. *C. R. Soc. Biol.*, 22 février 1919.
 77. A. J. CLARK : The reaction between acetylcholine and muscle cells. *Journ. of Physiol.*, t. LI, 1926, p. 530.
 78. M. NATTAN-LARRIER : Influence de la température sur l'imbibition du muscle strié, t. XCVI, 1927, p. 250.
 79. L. et M. LAPICQUE et G. FILON : *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVIII, 1910, p. 925, et G. FILON : Variation de la vitesse d'excitabilité musculaire avec la température. *Journ. de Physiol. et Path.*, t. XIII, 1911, p. 19.
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER

Relations entre la perméabilité et l'excitabilité en général	7
Technique	16

CHAPITRE II

Action de quelques cations C, K, La, Ce, sur l'imbibition et l'excitabilité : Historique	20
Expériences personnelles : I. Imbibition	26
— II. Chronaxie	41

CHAPITRE III

Influence du pH sur l'imbibition et l'excitabilité : Historique	52
Expériences personnelles : I. Imbibition	57
— II. Chronaxie	62

CHAPITRE IV

Action de l'extrait d'Amanita muscaria et de la Choline sur l'imbibition et la chronaxie :	
I. Action de l'extrait d'Amanita muscaria : Imbibition	69
— Chronaxie	71
II. Action de la Choline : Imbibition	72
— Chronaxie	73

CHAPITRE V

Action de la température sur l'imbibition	75
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE	87

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Minerais de tungstène; conditions de gisement.

La protéogénèse dans la cellule végétale.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 3 mars 1928.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY

